

**EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG
ZUM KRYPTORCHISMUSPROBLEM**

Bernhard Hüttmann

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderchirurgischen Klinik (Direktor: Professor
Dr. W. Ch. Hecker) der Universitäts-Kinderklinik München
im Dr. von Haunerschen Kinderspital

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG
ZUM KRYPTORCHISMUSPROBLEM

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Bernhard Hüttmann
aus
München

München 1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Ch. Hecker

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Schmiedt

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.5.1978



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. MALDESCENSUS TESTIS -	
KLINISCHE UND EXPERIMENTELLE ERGEBNISSE	1
I. Der Maldescensus testis beim Menschen	1
1) Definition der Descensusstörungen	
des Hodens	1
a) Pendelhoden	1
b) Gleithoden	2
c) Hodenektomie	2
d) Leistenhoden	3
e) Kryptorchismus	3
2) Häufigkeit des Maldescensus testis	3
3) Mögliche Ursachen der Descensusstörungen	5
4) Behandlung des Maldescensus testis	7
a) Konservative Therapie	8
b) Operative Therapie	8
c) Behandlungserfolg	9
5) Maldescensus testis und Fertilität	10
a) Fertilität bei beidseitiger Lageanomalie	11
aa) Ohne Behandlung	11
bb) Mit Behandlung	11
b) Fertilität bei einseitiger Lageanomalie	11
aa) Ohne Behandlung	13
bb) Mit Behandlung	13
c) Mögliche Ursachen für die verminderte Fertilität bei Maldescensus testis	16

6) Histologische Befunde bei Maldescensus testis	17
a) Entwicklung des normalen Hodens	17
b) Morphologische Befunde beim Maldescensus testis	20
aa) Histologie des dystopen Hodens	20
bb) Histologie des orthotopen Hodens bei einseitigem Maldescensus testis	25
7) Mögliche Ursachen der Hodenschädigung beim Maldescensus testis	27
a) Primärer kongenitaler Schaden	27
b) Sekundärer lagebedingter Schaden	28
c) Ergebnisse hormoneller Untersuchungen	31
d) Schädigung des orthotopen Hodens bei einseitigem Maldescensus testis	33
II. Ergebnisse von Tierversuchen mit experimentellem Kryptorchismus	35
B. DIE IMMUNOLOGISCHE LAGE DES HODENS	42
I. Ergebnisse immunologischer Untersuchungen an Tieren	43
1) Klassische Experimente: Experimentelle allergische Orchitis, Aspermatogenese	43
2) Experimente mit ähnlichen histologischen Veränderungen wie bei der Experimentellen allergischen Orchitis	44
3) Pathomechanismus der Experimentellen allergischen Orchitis	46
4) Das antigenetisch wirksame Material	49

	Seite
II. Ergebnisse immunologischer Untersuchungen am Menschen	51
1) Autoimmunreaktionen gegen menschlichen Samen	51
a) Art der Reaktionen	51
b) Natur der Antigene	52
c) Ursachen der Spermagglutinin- und anderer Spermien-Antikörper-Bildung	53
2) Autoimmunreaktionen gegen andere Bestandteile des menschlichen Hodens	57
3) Antikörperbildung nach Hodenbiopsie	59
4) Mögliche Mechanismen bei der Durchbrechung der Selbst-Toleranz	60
a) Ursachen auf Seiten des antigenen Materials	61
b) Ursachen auf Seiten des Immunsystems	62
C. SCHLUSSFOLGERUNGEN AUS DEN MITGETEILTEN BEFUNDEN UND PROBLEMSTELLUNG DER EIGENEN ARBEIT	65
D. MEDIKAMENTÖSE IMMUNSUPPRESSION MIT DEM PURIN-ANTAGONISTEN AZATHIOPRIN (IMUREK ^R)	69
I. Abriß über den Ablauf der Immunreaktion	69
II. Immunsuppressive Wirksamkeit des Azathioprin	72
1) Chemie	72
2) Stoffwechsel	73
3) Biochemischer Wirkungsmechanismus	73

4) Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirksamkeit von Azathioprin bei der Immunsuppression	74
a) Beeinflussung der Antikörperproduktion	75
b) Beeinflussung der zellvermittelten Immunreaktion	77
c) Weitere Wirkungen von Azathioprin	78
d) Vergleich von Azathioprin mit anderen Immunsuppressiva	78
5) Klinische Erfahrungen mit Azathioprin	80
a) Behandlung von Autoimmunerkrankungen	80
b) Verhinderung der Abstoßungsreaktion nach Organtransplantationen	83
6) Nebenwirkungen und Toxizität von Azathioprin	84
7) Zusammenfassung	86

E. EIGENE EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN 87

I. Material und Methode 87

1) Versuchsaufbau	87
a) Kontrolltiere (KT)	87
b) Gruppe 1 der Experimentellen Tiere (ET 1; ohne Azathioprin)	88
c) Gruppe 2 der Experimentellen Tiere (ET 2; mit Azathioprin)	88
2) Versuchsablauf	89
a) Narkose	89
b) Operationstechnik	90
aa) Herstellung des einseitigen Kryptorchismus	90
bb) Kastration	91

	Seite
c) Dauer des Versuchs	91
d) Azathioprin-Applikation	92
3) Untersuchungstechnik und Auswertung	93
a) Herstellung der histologischen Präparate	93
aa) Anfertigung der Schnitte	93
bb) Färbung der Schnitte für die Lichtmikroskopie	94
b) Histometrische Auswertung	95
aa) Bestimmung des Tubulusdurchmessers	95
bb) Zählung der Spermatogonien	96
c) Statistische Auswertung	98
II. Ergebnisse der Untersuchungen	100
1) Tubulusdurchmesser	100
a) Kontrolltiere (KT)	100
b) Gruppe 1 der Experimentellen Tiere (ET 1; ohne Azathioprin)	101
c) Gruppe 2 der Experimentellen Tiere (ET 2; mit Azathioprin)	101
d) Statistische Auswertung	102
aa) Orthotope Hoden	102
bb) Dystope Hoden	102
cc) Vergleich orthotoper - dystoper Hoden	103
2) Anzahl der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt	109
a) Kontrolltiere (KT)	109
b) Gruppe 1 der Experimentellen Tiere (ET 1; ohne Azathioprin)	109
c) Gruppe 2 der Experimentellen Tiere (ET 2; mit Azathioprin)	110

VIII

	Seite
d) Statistische Auswertung	110
aa) Orthotope Hoden	110
bb) Dystope Hoden	111
cc) Vergleich orthotoper - dystoper Hoden	113
F. DISKUSSION	119
G. SCHLUSSFOLGERUNG	140
H. ZUSAMMENFASSUNG	143
I. LITERATURVERZEICHNIS	146

A. MALDESCENSUS TESTIS - KLINISCHE UND EXPERIMENTELLE ERGEBNISSE

I. Der Maldescensus testis beim Menschen

1) Definition der Descensusstörungen des Hodens

Die Descensusstörungen des Hodens werden nach allgemeiner Übereinkunft mit dem Begriff "Maldescensus testis" umschrieben. Im angelsächsischen Schrifttum ist auch der Terminus "cryptorchidism" üblich, der im deutschen Sprachraum als Kryptorchismus nur für jene Formen des Hodenhochstands verwendet wird, bei denen die Hoden palpatorisch nicht nachweisbar sind. Unter Maldescensus testis sollen hier also alle Formen der Lageanomalien des Hodens verstanden werden. Nach Oberniedermayr und Maier (1964) und Walz (1971) vollzieht sich die Kaudalwanderung des Hodens beim Foetus zu Beginn des 7. Embryonalmonats unter kombinierten mechanisch-^hendokrinen Einflüssen und ist normalerweise zur Zeit der Geburt abgeschlossen. Da sich bei vielen Neugeborenen der Hoden noch nicht im Skrotalfach befindet, kann man bis zum Ende des 1. Lebensjahres einen noch nicht erfolgten Descensus des Hodens als physiologisch bezeichnen. Alle zu Beginn des 2. Lebensjahres noch nicht dauernd skrotal liegenden Hoden fallen unter den Begriff des pathologischen Hodenhochstandes = Maldescensus testis (Oberniedermayr und Maier 1964).

In Übereinstimmung mit Oberniedermayr und Maier (1964) und Hecker (1968) sowie Bierich (1967) und Knorr (1970) lassen sich die verschiedenen Formen des Maldescensus folgendermaßen einteilen:

a) Pendelhoden

Der Pendelhoden zählt zwar formell zu den Lageanomalien, stellt jedoch einen physiologischen Zustand im Kindesalter dar. Er ist ein voll deszendierter Hoden, der auf Grund

eines hyperaktiven Cremasterreflexes durch den hier offen gebliebenen Processus vaginalis peritonei temporär nach oben bis vor den äußeren Leistenring schlüpfen kann. Dadurch kann es unter Umständen zu diagnostischen Fehlentscheidungen kommen, z. B. bei Untersuchung in kühlen Räumen. Er läßt sich mühelos in das Skrotum ziehen und bleibt dort auch während der Untersuchung. Der Pendelhoden bedarf keiner Behandlung, spätestens in der Pubertät verbleibt er dauernd im Skrotum.

b) Gleithoden

Der Gleithoden stellt die leichteste Form einer pathologischen Hodenfehlage dar. Der Hoden wird dabei auch unter optimalen Untersuchungsbedingungen immer etwa in Höhe des äußeren Leistenringes gefunden. Er läßt sich manuell unter fühlbarem Gegenzug bis in das zugehörige, meist nicht voll entfaltete Skrotum ziehen, gleitet aber nach Loslassen wegen zu kurzer Samenstrangsgebilde sofort wieder in seine ursprüngliche Lage zurück. Eine Behandlung des Gleithodens ist frühzeitig erforderlich und auch sinnvoll, da er auf Humanes Choriongonadotropin (HCG) gut anspricht.

c) Hodenektopie

Von Hodenektopie wird gesprochen, wenn der Hoden seinen physiologischen Descensusweg nach Passieren des Leistenkanals verlassen hat. Die häufigste Form ist die Ectopia inguinalis superficialis, bei der der Hoden oberhalb des äußeren Leistenringes auf der Externusaponeurose zu liegen kommt und dort gut palpabel ist. Die Ectopia femoralis, perinealis oder penilis sind nur seltene Variationen. Die Hodenektopien machen zwischen 10 % (Frick und Marberger 1965) und 21 % (Bay et al 1968) aller Fehllagen des Hodens aus. Ektope Hoden sind nie primär hypoplastisch (Oberniedermayr und Maier 1964; Bay et al 1969) und haben daher auch - bei rechtzeitiger, operativer Behandlung - eine gute Fertilitätsprognose (Scott 1961).

d) Leistenhoden (Retentio testis inguinalis)

Beim Leistenhoden ist der Hoden auf seiner Wanderung an irgendeiner Stelle des Leistenkanals liegengeblieben. Er ist meist gut palpabel, läßt sich jedoch nicht ins Skrotum verlagern. Der Leistenhoden stellt die häufigste Form der Lageanomalien des Hodens dar, wobei eine Differentialdiagnose zur Ectopia inguinalis superficialis besonders bei adipösen Patienten häufig große Schwierigkeiten bereitet. In etwa 90% der Fälle findet man einen offenen Processus vaginalis peritonei (Bay et al 1969), der aber für gewöhnlich proximal des Hodens obliteriert ist und damit abstiegshemmend wirkt (Oberniedermayr und Maier 1964).

e) Kryptorchismus

Beim Kryptorchismus sind ein oder beide Hoden palpatorisch nicht nachweisbar. Im allgemeinen handelt es sich dabei um einen Bauchhoden (Retentio testis abdominalis). Gelegentlich kann es sich aber bei einem beidseitig palpatorisch negativen Befund auch um eine Anorchie handeln, d. h., um das völlige Fehlen der Hoden, die embryonal noch vorgelegen haben und nach Ausbildung des männlichen Phänotypus verloren gegangen sind. Eine Differentialdiagnose läßt sich in diesem Fall durch Bestimmung des Testosterons nach HCG-Stimulierung stellen, da im Falle der Anorchie wegen Fehlens der Leydigischen Zellen kein Anstieg des Testosterons zu erwarten ist (Knorr 1963).

Schließlich kann es sich bei ein- oder beidseitig nicht palpablen Hoden auch um eine Hodenaplasie handeln, bei der ein- oder doppelseitig kein Hoden angelegt worden ist. Eine Differentialdiagnose ist bei einseitigem Bestehen nur durch eine operative Revision möglich.

2) Häufigkeit des Maldescensus testis

Der Maldescensus testis ist die häufigste Störung einer

endokrinen Drüse im Kindesalter (Knorr 1973).

Für die Häufigkeit von Lageanomalien des Hodens bei reifen Neugeborenen ergeben sich aus der Literatur folgende Werte:

Hofstätter (1912)	4,0 %
Scorer (1964)	2,7 %
Frick und Marberger (1965)	10,0 %
Lange (1966)	8,0 %
Becker u. Gasteyer (1969)	1 - 4 %

Wesentlich häufiger sind Lageanomalien des Hodens bei Frühgeborenen. Hier werden folgende Werte genannt:

Hofstätter (1912)	32,0 %
Scorer (1964)	21,0 %
Lange (1966)	20,0 %
Becker und Gasteyer (1969)	1,1 - 33 %

Am Ende des 1. Lebensjahres ist nach Bierich (1967) bei 60 bis 80 % der Knaben der Descensus eingetreten. Für die verbleibende Maldescensusrate im 2. Lebensjahr werden folgende Werte angegeben:

Scorer (1964)	0,8 %
Frick und Marberger (1965)	2,0 %
Becker und Gasteyer (1969)	0,7 - 2,0 %

Es erscheint demnach gerechtfertigt, jeden nach dem 1. Lebensjahr diagnostiziertem Maldescensus als pathologisch zu betrachten.

Für das Kleinkind- und Schulkindalter wird die Häufigkeit einer Lageanomalie des Hodens mit 0,75 - 4,28 % angegeben (zit. nach Knorr 1970). Dabei darf der obere Wert wohl in Zweifel gezogen werden, denn es ist nicht auszuschließen, daß dazu auch die als nicht pathologisch anzusehenden Pendelhoden gerechnet worden sind. Dies bestätigt auch Cour - Palais (1966), der bei den 132 Knaben, bei denen im Rahmen einer Reihenuntersuchung durch die Gesundheitsämter an insgesamt 4580 Schulkindern im Alter von 5 bis über 11 Jahren

ein Hodenhochstand diagnostiziert worden war, nach einer eingehenden Nachuntersuchung unter optimalen Bedingungen nur in 36 Fällen einen echten Maldescensus finden konnte. Die übrigen 96 Kinder hatten nur einen Pendelhoden. Somit errechnet sich eine Häufigkeit an Hodenhochständen von 0,78 %.

Erwachsene schließlich zeigen Werte, die an der unteren Grenze derjenigen für Klein- und Schulkinder liegen. So geben Charny und Wolgin (1957) eine Häufigkeit von ein- oder beidseitigen Lageanomalien des Hodens von 0,3 % an, Lange (1966) von 0,45 %. Bei der statistischen Auswertung der Befunde von 413 707 gemusterten Männern des Geburtsjahrgangs 1940 fanden Doepfmer und Nienaber (1964) in 0,86 % der Fälle ein- oder beidseitige Dystopien. Schließlich stellte Körner (1970) unter 3 982 337 gemusterten Männern in 1,4 % eine Fehlanlage eines oder beider Hoden fest, die in 0,8 % operativ behoben, in 0,6 % nicht behandelt worden waren.

Der Anteil des bilateralen Hodenhochstandes wird mit 10 bis 30 % angegeben (Groß und Jewett 1956; Charny und Wolgin 1957; Scorer 1964).

3) Mögliche Ursachen der Descensusstörungen

Die Ätiologie des gestörten Hodendescensus ist weitgehend ungeklärt. Es ist aber anzunehmen, daß bei den verschiedenen Formen des Maldescensus testis mehrere Faktoren gleichzeitig im Spiel sind (Klosterhalfen 1967).

Diskutiert werden folgende Möglichkeiten:

- mechanisch - anatomische Hindernisse:

Diese werden von vielen Autoren vor allem für die einseitigen

Formen als Ursache angeführt (Bierich 1967). Hierzu gehören ein zu kurzer Samenstrang, ein zu enger Leistenkanal im Vergleich zur Größe des Hodens, ein fehlendes, langes, inaktives oder vor allem falsch inserierendes Gubernakulum, ein offen gebliebener Processus vaginalis peritonei und peritoneale Adhäsionen (Bierich 1967, Karcher 1967, Hecker 1968, Nowakowski 1959, Joppich 1972, Gasser 1963).

- endokrine Ursachen:

Hier nimmt man an, daß durch die mütterlichen Gonadotropine in den beiden letzten Schwangerschaftsmonaten der Descensus der Hoden bewirkt wird (Bierich 1967). Man könnte sich vorstellen, daß ein Mangel an Gonadotropin oder ein ungenügendes Ansprechen der Hoden auf dieses Hormon einen Descensus verhindern (Bierich 1967, Hecker 1968). Insgesamt sind die Vorstellungen hierüber immer noch sehr vage (Joppich 1972).

- primäre Hypoplasie oder Dysgenese des Hodens:

Diese genetischen Störungen wurden in vergangenen Jahren vor allem für die beidseitigen Lageanomalien des Hodens verantwortlich gemacht, aber auch für einseitige Formen (Bierich 1967, Hecker 1968, Lange 1966).

Nach Moszkowicz (1938) stellt der echte Kryptorchismus eine Form der Intersexualität dar. Infolge eines Geschlechtsumschlages in den frühesten Entwicklungsstadien bildet sich ein Ligamentum latum, das den Descensus der dysplastischen Hoden verhindert.

Insgesamt ist man bei diesen Hoden der Auffassung, daß mit oder ohne Therapie keine normale Hodenfunktion zu erwarten ist.

Somit läßt sich die Gesamtheit der nicht deszendierten Hoden in zwei Gruppen einteilen:

a) die anlagemäßig primär gesunden Hoden, bei denen als Ursache für einen fehlenden Descensus mechanische, hormonelle

oder sonstige bisher nicht bekannte Störungen in Frage kommen. Hierbei führt die Fehllage sekundär zu einer Schädigung des Hodens;

b) die primär dysgenetischen Hoden, bei denen die Fehllage lediglich Folge der Anlageschädigung ist. Der Anteil dieser Hoden an der Gesamtheit der Maldescensus - testis - Fälle ist seit langer Zeit umstritten. Oberniedermayr und Maier (1964) nehmen 20 bis 30 % an, Bierich (1967) mißt ihnen ebenfalls eine "erhebliche Bedeutung" zu und Doepfmer (1960) gibt sogar 60 bis 70 % an. Bisher wurde also in etwa der Hälfte der Fälle von Maldescensus testis ein primärer Hodenschaden angenommen.

Auf Grund neuer histologischer Ergebnisse (s. unten) und experimenteller Untersuchungen wird dieser hohe Prozentsatz in jüngster Zeit wieder in Zweifel gezogen (Hecker 1971, Hecker et al 1972). So wird heute nach Angaben der Health Foundation, Genf 1973 nur mit 10 % anlagemäßig defekten Keimdrüsen gerechnet, wobei die Ursachen chromosomale Störungen sind (zit. nach Weißbach und Ibach 1975).

Letzlich sei noch erwähnt, daß Ankerhold und Gressman (1969) bei 87 Kindern mit frühkindlichem Hirnschaden in 44 % der Fälle Hodendescensusstörungen feststellen konnten, und auch Städtler und Hartmann (1972) einen Zusammenhang zwischen zerebraler Schädigung und Hodenentwicklungsstörungen bei Kindern herstellen.

4) Behandlung des Maldescensus testis

Prinzipiell stehen zwei verschiedenen Verfahren zur Wahl: die konservative und die chirurgische Behandlung. Standen sich früher beide Verfahren als Konkurrenten gegenüber, so werden sie heute als sich ergänzende mit jeweils eigenem Indikationsgebiet betrachtet (Hecker 1971).

a) Konservative Therapie

Die konservative Therapie besteht in der Gabe von Humanem Choriongonadotropin (HCG), das den physiologischen Stimulus für Hodenreifung, -wachstum und -descensus imitieren soll. Bei der Behandlung mit HCG kommt es auch vor der Pubertät zu einer Stimulation der Leydigischen Zellen, nicht dagegen des Keimepithels. Dadurch steigt während der Behandlung die Testosteronausscheidung im Harn auf Werte wie bei Erwachsenen an, sinkt jedoch vier Wochen danach wieder auf die altersentsprechenden Werte ab. Bisher ist kein Fall einer echten Pubertas praecox nach sachgerechter HCG-Therapie beschrieben (Knorr 1970).

Die Dosierung wird unterschiedlich gehandhabt. Die International Health Foundation hat 1973 in Genf folgende Dosierung empfohlen (zit. nach Hecker 1975): Im Säuglingsalter sollen 2 x 280 IE HCG wöchentlich über fünf Wochen, im Kleinkindesalter bis sechs Jahre 2 x 500 IE wöchentlich und bei älteren Kindern 2 x 1000 IE wöchentlich über fünf Wochen gegeben werden. Der Erfolg kann frühestens nach sechs Wochen beurteilt werden. Eine zweite Kur ist nur sinnvoll, wenn die erste Kur einen deutlichen, aber nicht ausreichenden Erfolg erbracht hat.

Prinzipiell soll die Behandlung mit HCG der Operation vorausgehen, um sie - bei Erfolg - unnötig zu machen.

Kontraindikationen für ein primär konservatives Vorgehen sind:

- alle Formen von Hodenektopen
- eine gleichzeitig bestehende Leistenhernie
- ein Hodenhochstand nach Herniotomie
- eine bereits eingetretene Pubertät. (Joppich 1972).

b) Operative Therapie

Die Indikationen zu einem chirurgischen Vorgehen ergeben sich aus den Kontraindikationen für die hormonelle Behandlung. Zusätzlich sind alle zwei Mal mit HCG erfolglos behandelten

Knaben zu operieren. Natürlich muß bei der Operation so organschonend wie möglich vorgegangen werden. Eine Verwundung der Skrotalhaut am Oberschenkel oder Zug mit dem Gummiband, wie dies früher durchgeführt worden ist, sind auf jeden Fall zu vermeiden, da diese Verfahren meist zur endgültigen Hodenatrophie führen (Bierich 1967, Knorr 1970, Frisch 1973). Als postoperative Komplikationen geben Daum et al (1969) bei 406 Operationen in 3 % ein Hämatom, in 0,7 % eine revisionsbedürftige Nachblutung und in 1,4 % Wundheilungsstörungen an.

c) Behandlungserfolg

Darunter soll an dieser Stelle nur die Anzahl der Fälle verstanden werden, bei denen es durch die konservative bzw. operative Behandlung zu einem Descensus gekommen ist. Damit ist noch keine Aussage über das funktionelle Ergebnis gemacht. Bei der Auswertung der Ergebnisse von 412 Knaben, die von 1959 bis 1967 an der Universitätskinderklinik in München mit HCG behandelt worden waren, ergibt sich nach Goerigk (1968) folgendes Bild: Bei der Behandlung von Kryptorchismuspatienten konnte in 32,3 %, bei der von Retentio-inguinalis-Patienten in 43,7 % und bei Gleithoden in 99,1 % ein vollständiger Descensus der Hoden erreicht werden. Insgesamt ergibt sich damit eine mittlere Erfolgsquote von 52,4 %.

Auch Bierich (1967) berichtet, ähnlich wie Frick und Marberger (1965), von etwa 50 % Erfolgsquote bei der hormonellen Behandlung von Kryptorchismus- und Retentio-inguinalis-Patienten. In etwa derselben Größenordnung liegen die Resultate von Blum (1971), der bei 6 von 25 Kryptorchismuspatienten (= 24 %), bei 37 von 72 Retentio-inguinalis-Patienten (= 51 %) und bei 32 von 37 Gleithodenpatienten (= 86 %) mit einer HCG-Kur einen erfolgreichen Descensus erreichen konnte. Dagegen konnten Ehrlich et al (1969) nur bei etwa 20 % von Uni- oder bilateralen Hodendescensusstörungen mit HCG einen Erfolg erzielen. Ein noch schlechteres Resultat gibt Deming (1952)

an, der von 189 Patienten nur 5 % erfolgreich mit HCG behandelt hatte; allerdings betrug die Gesamtdosis nur 3000 I.E..

Über die Ergebnisse bei der operativen Behandlung berichtet Hecker (1971) und Joppich (1972). In ihrem Krankengut wurden bei 226 Patienten mit 295 Orchidopexien folgende Ergebnisse ermittelt: In 89,5 % konnte der Hoden tief im Skrotum fixiert werden, in 7,5 % konnte er postoperativ nur im mittleren oder oberen Skrotalfach getastet werden, und in 3 % war er atrophisch oder lag in Höhe des Skrotalansatzes. Über ähnliche Ergebnisse berichtet Goerigk (1968).

5) Maldescensus testis und Fertilität

Da das entscheidende Kriterium einer erfolgreichen Behandlung des Maldescensus testis nicht allein die anatomisch-kosmetisch gute Korrektur, sondern vor allem die spätere Fertilität ist, stellt sich die Frage nach den Spätergebnissen. Immerhin stellen die Kryptorchismuspatienten etwa 6 % der gesamten männlichen Infertilitätsklientel (Eisenhut und Hohenfellner 1964).

An dieser Stelle sei vermerkt, daß von den unten angeführten Autoren zur Beurteilung der Fertilität teils die Anzahl der Vaterschaften, teils die Ergebnisse des Spermiogramms Verwendung fanden. Bei der Beurteilung des Spermiogramms, besonders bei der Zahl der Spermien/ml Ejakulat, bezüglich Fertilität, Subfertilität oder Infertilität wurden zum Teil sehr unterschiedliche Maßstäbe angelegt. Dies stellt sicher eine Ursache der oft sehr divergierenden Ergebnisse dar. Auch das Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns ist sehr unterschiedlich. Darauf wird weiter unten noch eingegangen werden.

a) Fertilität bei beidseitiger Lageanomalieaa) Ohne Behandlung:

Es besteht Einigkeit darüber, daß ein nicht korrigierter beidseitiger Hodenhochstand, von sehr wenigen Ausnahmen abgesehen, in der Regel eine Infertilität nach sich zieht. So fanden Hansen (1946) und Schirren (1964) bei jeweils 9 derartigen Patienten, Mack et al (1961) bei 21 Patienten 100 % Infertilität.

bb) Mit Behandlung:

Wie sich aus Tab. 1 ersehen läßt, schwanken die Angaben über die Fertilität bei behandeltem beidseitigen Hodenhochstand beträchtlich, nämlich zwischen 0 % und 75 %. Teilweise erscheinen sie wohl sehr hoch. Nach Albescu et al (1971) scheinen die hormonell behandelten Fälle eine bessere Fertilitätsprognose zu haben als die operativ behandelten. Nach Séguy (1961) jedoch wurde auch bei ersteren nur in 19 % Fertilität erreicht. Insgesamt kann man wohl mit ungefähr 30 % Fertilitätschance rechnen.

b) Fertilität bei einseitiger Lageanomalie

Bei Fällen mit einseitigem Maldescensus testis könnte man erwarten, daß der normal descendierte Hoden eine ausreichende Fertilität gewährleistet (Döpfner und Nienaber 1964). Daß dem nicht so ist, beweisen die Fertilitätsraten sowohl bei den unbehandelten als auch bei den behandelten Fällen. Die Ursachen hierfür werden noch zu diskutieren sein.

Autor	Zahl der Fälle	Fertilität	Sub- fertilität	In- fertilität
Hansen (1946)	25	8 %	36 %	56 %
Alnor und Hartig (1954)	11	9 %		91%
Gross und Jewett (1956)	16	75 %	-	-
Hand (1956)	49	63 %	-	-
Nowakowski (1959)	21	0 %	19 %	81%
Mack et al (1961)	27	7,4 %	-	-
Maier und Spann (1962)	25	20 %	-	-
Knauth und Potempa (1963)	6	0 %	50 %	50 %
Bergstrand und Qvist (1964)	35	35 %	-	-
Eisenhut und Hohenfellner (1964)	18	0 %	22 %	78 %
Hortling et al (1967)	22	32 %	55 %	13 %
Albescu et al (1971)				
a) operativ	11	27 %	-	73 %
b) hormonell	11	73 %	-	27 %
Pröschooldt (1972)	49	29 %	29 %	42 %
Kreibich und Köstler (1973)	12	0 %	50 %	50 %
Bramble et al (1974)	21	47,6 %	-	-
Canlorbe (1974)	7	14 %	29 %	57 %
Ludwig und Potempa (1975)	8	0 %	-	100 %

Tabelle 1

Fertilität bei konservativ oder chirurgisch behandeltem.
beidseitigen Hodenhochstand

aa) ohne Behandlung:

Man erkennt aus Tab. 2, daß die Fertilitätschancen zwischen 0 % und 68 % schwanken. Insgesamt darf man wohl mit einer um 2/3 verminderten Fertilitätsprognose rechnen.

bb) mit Behandlung:

Auch hier ergeben sich aus der Tabelle 3 stark divergierende Werte, die von 0 % bis 100 % Fertilität reichen, wobei die hormonell Behandelten eine bessere Fertilitätschance aufweisen als die Orchidopexierten.

Es erhebt sich nun die Frage, wodurch es zu derartigen Differenzen in der Beurteilung der Fertilitätsprognose kommen kann. Zum einen sicher durch die unterschiedlichen Kriterien über die Beurteilung der Fertilität. Zum anderen muß aber auch der Tatsache Rechnung getragen werden, daß die operativ behandelten Fälle zuvor meist schon hormonell erfolglos behandelt worden waren und damit eine negative Auslese darstellen. So ermittelten Albescu et al (1971) für die rein hormonell Behandelten bessere Fertilitätschancen als für die chirurgisch versorgten Patienten. Auch Séguy (1961) fand für die hormonelle Behandlung des einseitigen Hodenhochstands in 27 % volle Fertilität, dagegen für die operative nur in 14 %. Schließlich werden von Pröscholdt (1972) nach erfolgreicher HCG-Behandlung in 53 % bei 43 Patienten gute Fertilitätschancen erwartet, dagegen nach erfolgloser HCG-Behandlung mit nachfolgender Operation nur in 32 % bei 28 Patienten.

Weiter ist zu berücksichtigen, daß in den angeführten Untersuchungsergebnissen keine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Formen des Malescensus testis getroffen ist. Zweifellos haben aber Patienten mit einer behandelten Hodenektomie wesentlich bessere Fertilitätschancen als solche mit einem echten Kryptorchismus. So sind die in der Tab. 1 von

Autor	Zahl der Fälle	Fertilität	Sub- fertilität	In- fertilität
Hansen (1946)	35	68,6 %	28,4 %	3 %
Michelson (1952)	28	18 %	54 %	29 %
Scott (1961)	34	29 %	27 %	44 %
Eisenhut und Hohenfellner (1964)	13	0 %	85 %	15 %
Schirren (1964)	23	23,5 %	22,5 %	54 %
Raboch et al (1973)	216	18,5 %	57 %	24,5 %
Woodhead et al (1973)	47	-	36,2 % (sub- bzw. in- fertil)	

Tabelle 2

Fertilität bei unbehandeltem, einseitigen Hodenhochstand

Autor	Zahl der Fälle	Fertilität	Sub-fertilität	In-fertilität
Hansen (1946)	36	42 %	50 %	8 %
Alnor und Hartig (1954)	12	33 %	-	67 %
Hand (1956)	101	46,5 % (Vaterschaft)	-	-
Knauth und Potempa (1963)	12	33 %	25 %	42 %
Doepfmer und Nienaber (1964)	21	38 %	43 %	19 %
Eisenhut und Hohenfellner (1964)	15	0 %	100 %	0 %
Hortling et al (1967)	19	74 %	36 %	0 %
Albescu et al (1971)				
a) operativ	14	93 %	-	7 %
b) hormonell	7	100 %	-	0 %
Madersbacher et al (1972)	36	25 %	25 %	50 %
Pröscholdt (1972)	72	46 %	36 %	18 %
Kreibich und Köstler (1973)	33	48 %	52 %	0 %
Canlorbe (1974)	8	38 %	50 %	12 %
Ludwig und Potempa (1975)	71	37 %	0 %	63 %

Tabelle 3

Fertilität bei konservativ oder chirurgisch behandeltem, einseitigen Hodenhochstand

Maier und Spann (1962) genannten 20 % Fertilen durchwegs Fälle von Ektopie. Karcher (1967) und Mack et al (1961) bekräftigen die Feststellung über eine bessere Fertilitätsprognose bei Hodenektopie auch für einseitige Fälle. Schließlich darf nicht unerwähnt bleiben, daß die teilweise schlechten Operationsergebnisse auch auf die in früheren Jahren noch nicht optimalen Operationsmethoden zurückgeführt werden können, bei denen oft eine Fixierung des Skrotums samt Hoden am Oberschenkel vorgenommen worden war. Dieses Vorgehen hatte in einem hohen Prozentsatz zu einer Atrophie des betreffenden Hodens geführt.

c) Mögliche Ursachen für die verminderte Fertilität bei Maldescensus testis

Wo liegen aber nun die tatsächlichen Gründe für die bei unbehandeltem um etwa 2/3, bei behandeltem Hodenhochstand um etwa 1/3 verminderten Fertilitätschancen?

Bierich (1967) und auch andere Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, daß eine primäre testikuläre Anomalie, die sowohl den dystopen als auch den orthotopen Hoden betreffe, als Ursache für den Hodenhochstand und für die schlechten Spätergebnisse verantwortlich sei.

In neuerer Zeit sind jedoch andere Gesichtspunkte in den Mittelpunkt der Überlegungen getreten.

- Experimentelle Untersuchungen an Hunden, wie sie von Shirai et al (1966) und Weißbach (1975) durchgeführt worden sind, haben ergeben, daß bei künstlicher Verlagerung eines Hodens nicht nur dieser, sondern auch der orthotope Hoden geschädigt wird. Bei diesen Tierversuchen darf man davon ausgehen, daß eine primäre Hodendysgenese nicht vorgelegen hat (s. auch S. 37 ff).
- Seit längerer Zeit ist bekannt, daß der Zeitpunkt der Behand-

lung einen maßgeblichen Einfluss auf die spätere Fertilitätsprognose hat (Maier und Spann 1962; Frick und Marberger 1965; Karcher 1967). Bei den in Tab. 1 und Tab. 3 aufgeführten Werten handelt es sich fast ausschließlich um Ergebnisse von Studien an Patienten, die frühestens im 6. Lebensjahr, meist sogar erst kurz vor der Pubertät, der Behandlung zugeführt worden sind.

Daß der Zeitfaktor einen bedeutenden Einfluss auf die Resultate hat, geht aus einer Untersuchungsreihe von Ludwig und Potempa (1975) hervor: Von insgesamt 71 einseitig Operierten waren die im ersten und zweiten Lebensjahr orchidopexierten Patienten nur zu 12,5 % infertil, die im 3. und 4. Lebensjahr bereits zu 42,9 %, die im 5. bis 8. Lebensjahr zu 61,5 %, zwischen dem 9. und 12. Lebensjahr zu 75 % und nach dem 13. Lebensjahr zu 85,7 %.

Diese Resultate belegen wohl eindeutig die Wichtigkeit einer möglichst frühen Behandlung und auch, daß die primären Hodendysgenesien als Ursache der schlechten Ergebnisse bei einseitigem Hodenhochstand nicht mehr in einem so hohen Maße angenommen werden können.

6) Histologische Befunde bei Maldescensus testis

a) Entwicklung des normalen Hodens

Für die Beurteilung der histologischen Veränderungen der Hoden beim Maldescensus testis sind die Ergebnisse am normalen Hoden von großer Bedeutung. Ohne ihre Kenntnis kann für viele Parameter der Hodenentwicklung keine Entscheidung über eventuelle pathologische Veränderungen beim Maldescensus testis getroffen werden. Entsprechend der im Laufe der Jahre erweiterten Kenntnisse über die normale Hodenentwicklung haben sich auch die Auffassungen über die gestörte Hodenentwicklung gewandelt.

Seit der Veröffentlichung der Arbeiten von Sniffen (1950), Charny et al (1952), Robinson und Engle (1954), Sohval (1954) sowie Mancini et al (1965 a) weiß man, daß - entgegen früherer Anschauung - im kindlichen Hoden deutliche histologische Veränderungen erkennbar sind. Diese wurden von den genannten Autoren in Phasen eingeteilt, innerhalb derer sich am Hoden keine größeren Veränderungen abspielen sollten. Die Phaseneinteilung variierte von Autor zu Autor, ebenso die Ergebnisse über die festgestellten histologischen Veränderungen.

Robinson und Engle (1954) unterschieden vier Gruppen:

- Ruhephase
- Wachstumsphase
- Reifungsphase
- ausgereifter Hoden

In der Ruhephase, die aus den ersten fünf bis sechs Lebensjahren besteht, sind die Tubuli klein, mit einer Schicht ovoider oder kuboider Zellen ausgekleidet. Gelegentlich finden sich Spermatogonien. Der Tubulusdurchmesser beträgt im Mittel 66 μ . Stroma ist reichlich vorhanden und enthält Fibroblasten. Leydigzellen sind dagegen noch nicht vorhanden. Mancini et al (1965 a) ermittelten an 25 Kindern von 0 bis 4 Jahren einen mittleren Tubulusdurchmesser von 53 μ .

In der Wachstumsphase, die vom 6. bis 10. Lebensjahr reicht, sind die Tubuli stärker gewunden, innerhalb derselben finden sich mehrere Zellschichten, die ein jetzt sich ausbildendes Lumen umschließen. Die Zahl der Spermatogonien hat sich erhöht. Im Interstitium finden sich weniger Fibroblasten und immer noch keine Leydigzellen. Der mittlere Tubulusdurchmesser beträgt 85 μ , nach Sohval (1954) in derselben Altersgruppe bei 7 Kindern nur 65 μ .

Die Reifungsphase, nach Robinson und Engle (1954) vom 11. bis 15. Lebensjahr, ist durch den Beginn der Spermatogenese gekenn-

zeichnet, mit reichlich Spermatogonien, aber nur wenigen Spermatozoen. Die Tubuli sind noch stärker gewunden. Im Stroma entwickeln sich jetzt Leydigzellen. Der Tubulusdurchmesser beträgt im Mittel 114 μ , nach Soval (1954) bei 7 Kindern 124 μ . Mancini et al (1965 a) teilen die Pubertät in drei Phasen ein und berichten von Tubulusdurchmessern von 47 μ (n = 5) resp. 120 μ (n = 4) resp. 156 μ (n = 4).

In der folgenden Phase des ausgereiften Hodens, ab dem 15. Lebensjahr, stellt sich die normale Spermatogenese ein, im Stroma finden sich reichlich Leydigzellen. Der Tubulusdurchmesser ist größer als 115 μ .

Bis vor wenigen Jahren waren diese Ergebnisse Grundlage für die Beurteilung einer gestörten Hodenentwicklung. Heute ist jedoch kaum noch ein Zweifel daran, daß die Hodenentwicklung nicht phasenhaft, sondern kontinuierlich linear verläuft. Dieses Erkenntnis ist vor allem dem Pathologen Städtler zu verdanken, der in seiner Arbeit (Städtler und Hartmann 1972) auch die Gründe für die Fehlinterpretationen der früheren Autoren anführt. Zum einen wählten sie die ungünstige Alterseinteilung von der Geburt bis zum 4. bzw. 6. Lebensjahr. Da jedoch bei Neugeborenen und Säuglingen die fetalen Leydigzellen und auch die Tubuli unter der Einwirkung von mütterlichem Choriongonadotropin stehen, weisen diese Durchmesser auf, wie sie erst wieder um das 6. Lebensjahr herum erreicht werden. Zum anderen sind bei einigen Untersuchern, z. B. bei Soval, die Fallzahlen zu klein, oder können pathologische Einflüsse nicht sicher ausgeschlossen werden.

Für ihre eigenen Untersuchungen zur Entwicklung des normalen Hodens wählten Städtler und Mäusle (1972) aus 250 autoptisch gewonnenen Hodenpaaren 54 Hodenpaare akut verstorbener Knaben zwischen dem vollendeten 1. und 10. Lebensjahr aus. Dabei wurde auch eine altersentsprechende Körperentwicklung zugrunde gelegt.

Gemessen wurden:

- das Hodengewicht
- der Tubulusdurchmesser
- die Spermatogonienzahl/Tubulusquerschnitt.

Die Werte eines Hodenpaares wurden gemittelt. Folgende Ergebnisse wurden errechnet:

Alter (Jahre)	Hodengewichte (in gr)	Tubulus- durchmesser (in μ)	Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt
1,0 - 2,0	0,64	55	6,8
2,1 - 4,0	0,79	58	7,4
4,1 - 6,0	0,92	61	8,9
6,1 - 10,0	1,09	66	9,1

Damit ergibt sich, daß die kindlichen Gonaden während der praepuberalen Zeit einem allmählichen linearen Wachstum unterliegen. Dies wurde auch statistisch gesichert, so daß für den Wachstumsverlauf aller drei Parameter eine lineare Abhängigkeit zur Funktion der Zeit besteht. Es konnte keine Wachstumsruhepause vom 1. - 4. bzw. 6. Lebensjahr festgestellt werden, die auch nach biochemischen Untersuchungen nicht sehr wahrscheinlich ist. So fand Knorr (1967) einen kontinuierlichen Anstieg der Testosteronausscheidung im Urin während der gesamten Kindheit. Dies wurde von Schollberg et al (1968) sowie Gupta und Butler (1969) bestätigt.

b) Morphologische Befunde beim Maldescensus testis

aa) Histologie des dystopen Hodens

Gleichzeitig mit der Untersuchung normaler Hoden befaßte sich Schval (1954) auch mit nicht descendierten Hoden. Dabei konnte er die Hoden von 42 Patienten im Alter von 7 Monaten bis 78 Jahren mit ein- und beidseitigem Hodenhochstand

(abdominal und inguinal) histologisch untersuchen. Er stellte frühestens gegen Ende der praepuberalen Periode eine Ver-
ringerung des Tubulusdurchmessers und der Zellzahl gegenüber
normalen Hoden fest. Erst während der Pubertät, also sicherlich
im Alter von 10 und mehr Jahren, fand er eine mäßige Verlang-
samung der Spermatogenese und eine Fibrose der Basalmembran und
des Interstitiums. Sertoli- und Leydigzellen waren normal. Im
frühen Erwachsenenleben verstärkten sich die Veränderungen bis
zur Tubulusatrophie. Es muß hinzugefügt werden, daß Sohval in
seinem Untersuchungsmaterial keine Hoden von Knaben zwischen
8 Monaten und 6 Jahren hatte, der nächst ältere Hoden stammte
von einem 7-jährigen und dann folgten zwei Hoden von 10-jähr-
igen Knaben.

De la Balze et al (1960) konnten ebenfalls erst am Übergang
von der praepuberalen in die puberale Phase pathologische
Veränderungen am Hoden feststellen, die den von Sohval be-
schriebenen gleichen, mit Ausnahme einer von ihm festge-
stellten Vermehrung pathologischer Formen von Leydigzellen.

Schließlich findet sich auch nach Charny und Wolgin (1957)
sowie Scott (1964) unter 10 Jahren histologisch kein sig-
nifikanter Unterschied zwischen den normalen und den nicht
descendierten Hoden; erst über 10 Jahren stellten sich die
oben beschriebenen Veränderungen ein. Auch 1969 noch waren
Kiesewetter et al dieser Meinung, da sie zwischen prae- und
postoperativ entnommenen Hodenbiopsien von einseitig operier-
ten bilateralen Kryptorchismuspatienten eine Besserung des Be-
fundes, verglichen mit dem unbehandelten, nicht descendierten
Hoden, nur bei den Patienten beobachteten, die mit 10 und mehr
Jahren operiert worden waren. Daraus schlossen sie auf eine
Schädigung der kryptorchen Hoden erst nach dem 10. Lebensjahr.

Demgegenüber verlegten Robinson und Engle (1954) den Beginn
der Schädigung des dystopen Hodens beim einseitigen Malde-
scensus testis in das 5. bis 6. Lebensjahr, wobei sie als
Parameter den Tubulusdurchmesser und die Entwicklung des

Keimepithels zugrunde legten.

Entsprechen die dystopen Hoden der 0 - 5-jährigen in dieser Arbeit durchwegs dem altersentsprechenden Normalkollektiv, so gilt dies nur für 4 von 26 Fällen im Alter von 6 - 10 Jahren. In der Altersgruppe von 11 - 15 Jahren war der histologische Befund noch deutlicher. Auch der Vergleich von praeoperativen und einige Jahre später gewonnenen postoperativen Biopsien von dystopen Hoden bei einseitigem Hodenhochstand bestätigte ihre These. Denn bei einem durchschnittlichen Operationsalter von 10 Jahren zeigte nur einer von 20 postoperativen Biopsien ein normales Bild.

Bestätigt wird die Auffassung über eine bereits im 6. bis 10. Lebensjahr eintretende Schädigung des dystopen Hodens auch von Záhor und Raboch (1956) sowie Oberniedermayr und Maier (1964). Schließlich konnten Eisenhut und Hohenfellner (1964) an Nachbiopsien aus orchidopexierten Hoden zeigen, daß bei Behandlungsbeginn nach dem 5. Lebensjahr das Keimepithel fehlt bzw. nur gering ausgeprägt ist. Frick und Marberger (1965) stellten nur bei 4 von 84 Patienten mit ein- oder doppelseitigem Hodenhochstand ein altersentsprechend entwickeltes Keimepithel fest. Alle vier waren vor dem 5. Lebensjahr operiert worden.

Zum gleichen Ergebnis kommen Holzner und Gasser (1966) bei 62 einseitigen Maldescensus-testis-Fällen (meist Retentio inguinalis), sowie Bay et al (1968) bei der Untersuchung von 120 Hoden. Auch sie stellten eine zunehmende Schädigung des Hodens vom 5. bis 6. Lebensjahr an fest. Numanoglu et al (1969) bestätigten diese Befunde auch elektronenmikroskopisch. Im Gegensatz zu Kiese Wetter et al (1969) fanden Lanna et al (1965) bei einem Vergleich von 45 prae- und postoperativen Hodenbiopsien eine normale Hodenentwicklung nur, wenn der Operationszeitpunkt vor dem 7. Lebensjahr lag.

Eine quantitative Untersuchung an 160 kryptorchen Hoden von 148 Patienten zwischen 4 und 20 Jahren nahmen Salle et al

(1968) vor. Sie bestimmten dabei den Tubulusdurchmesser und die Zahl der Spermatogonien in 50 Tubulusquerschnitten und verglichen diese Ergebnisse mit denen von normalen Knaben zwischen 4 und 16 Jahren. Die Spermatogonienzahl pro 50 Tubulusquerschnitte lag bei letzteren durchwegs zwischen 50 und 150, was mit den Ergebnissen von Hösli (1971) übereinstimmt. Als untere Normgrenze wurden 30 Spermatogonien festgelegt. Bei 15 % der kryptorchen Hoden waren histologisch überhaupt keine Spermatogonien zu sehen, in 45 % war die Zahl stark, und in den restlichen Fällen mäßig vermindert. Der Tubulusdurchmesser lag immer unter der Normalkurve. Unterschiedliche Ergebnisse für abdominale, inguinale und ektope Hoden konnten nicht festgestellt werden.

Über die Untersuchung einer sehr hohen Zahl von Hodenbiopsien bei ein- und beidseitigem Hodenhochstand berichten Hecker und Mitarbeiter in verschiedenen Arbeiten (Hecker und Braren 1958; Hecker et al 1964; Hecker et al 1967). Sie kommen nach Auswertung von 336 Biopsien nicht descendierter Hoden zu folgendem Ergebnis: Unter Zugrundelegung der damals gültigen Phaseneinteilung wiesen alle Hoden von Knaben im Alter bis zu 5 Jahren den ihnen entsprechenden Reifegrad auf. Dagegen hatten sich nur 8 % der Gruppe der 6 - 10-jährigen altersentsprechend entwickelt und kein einziger der Gruppe der 11 - 15-jährigen, die zu 75 % eine Entwicklung der Tubuli und des Interstitiums aufwiesen, wie sie normalerweise 0 - 5-jährigen Knaben zukommt.

Doch mit der Feststellung, daß die Schädigung des dystopen Hoden im 5. bis 6. Lebensjahr eintritt, war die Entwicklung noch nicht zum Stillstand gekommen. Die neueren Untersuchungen zeigen ziemlich eindeutig, daß diese Schädigung bereits im frühkindlichen Leben einsetzen kann. Interessanterweise teilte dies schon Cooper (1929) mit. Daß diese Erkenntnis so lange Zeit unbeachtet blieb, mag daran liegen, daß - entsprechend der bisherigen Einstellung zum Operationsalter - nur wenig Hodenbiopsiematerial von Kindern unter fünf Jahren vorhanden war, und daran, daß man auf Grund der Phaseneinteilung von Robinson und Engle und anderen Autoren die Be-

funde von Kindern im Alter von 0 - 5 Jahren zu einer einzigen Gruppe zusammengefaßt hatte.

Erst in jüngster Zeit befaßte sich der Pathologe Hedinger (1971) mit der Untersuchung frühkindlicher Hodenschädigung. Es standen ihm 164 Biopsien kryptorcher Hoden von 150 bis zu 8 Jahre alten Kinder zur Verfügung, davon immerhin 53 Biopsien von Kindern zwischen 0 und 4 Jahren. Als entscheidendes Kriterium für die Hodenentwicklung betrachtet Hedinger die Zahl der Spermatogonien, die er an 50 Tubulusquerschnitten auszählte. Er kommt zu dem Ergebnis, daß im 1. und 2. Lebensjahr die Werte noch auffallend hoch liegen, in keinem Fall fehlten in dieser Altersgruppe die Spermatogonien vollständig. Ab dem 3. Lebensjahr stellte er jedoch einen zunehmend starken Rückgang der Spermatogonien fest. In Zusammenarbeit mit Hedinger untersuchte auch Hösli (1971) eine Serie von Hodenbiopsien. Er fand bei 40 normalen Hoden, daß die Anzahl der Spermatogonien pro 50 Tubulusquerschnitte von der Geburt bis zum Beginn der Pubertät mit 50 bis 150 ziemlich konstant bleibt. Bei der Untersuchung von 134 retinierten Hoden kommt auch er zu der Erkenntnis, daß ab dem 3. Lebensjahr die Spermatogonienzahl abzusinken scheint. Diese Tendenz verstärkt sich in den folgenden Jahren, so daß nach Hösli die dystopen Hoden von Kindern zwischen vier und 14 Jahren in etwa 75 % bezüglich der Fertilität als minderwertig bis wertlos gelten müssen. Dabei besteht zwischen der Art des Maldescensus testis, d. h. der anatomischen Position des maldescendierten Hodens, und der Beschaffenheit des Keim-epithels kaum ein Zusammenhang.

Schließlich bestätigten auch Hecker und Mitarbeiter diese Ergebnisse an Hand von 471 Biopsien fehl liegender Hoden. Insgesamt fanden sie nur bei 7,4 % einen normalen Spermatogoniengehalt von 30 und mehr Zellen pro 50 Tubulusquerschnitte. In 45,4 % lag die Zahl zwischen 1 und 29 Zellen und bei 47,2 % waren überhaupt keine Spermatogonien nachweisbar. Im ersten und zweiten Lebensjahr war in keinem Fall ein vollständiger Spermatogonien Schwund zu sehen, und die mittlere Spermatogonienzahl im fehl liegenden Hoden lag über der unteren Norm-

grenze. Im 3. Lebensjahr erfolgte dann ein starker Bruch, die Spermatogonienzahl sank auf Durchschnittswerte zwischen 0 und 10 ab. Diese Ergebnisse konnten auch nach Zusammenlegen von Hedingers und Heckers Material statistisch gesichert werden, wobei das Gesamtmaterial nun Biopsien von 172 Patienten der ersten 6 Lebensjahre umfasste, darunter allein 43 innerhalb des 1. und 2. Lebensjahres (Hecker et al 1972; Mengel et al 1973). Im übrigen ergaben sich parallele Veränderungen auch für den Tubulusdurchmesser.

Elektronenmikroskopisch konnte festgestellt werden, daß, beginnend mit dem 3. Lebensjahr, auch eine Veränderung des Interstitiums kryptorcher Hoden im Vergleich zu normalen eintritt. Es kommt zur Verdickung und Kollagenisierung, die mit fortschreitendem Alter noch zunehmen. Dies trifft auch für die Tunica propria zu (Hadziselimovic und Seguchi 1973; Mengel und Moritz 1974; Hadziselimovic et al 1975).

Auch eine autoradiographische Messung der DNS - Synthese der Keimzellen durch Markewitz et al (1970) an 17 nicht descendierten und descendierten Hoden derselben Patienten führte zu dem Ergebnis, daß auch beim jüngsten Patienten (3 1/2 Jahre) eine signifikante Verringerung des Thymidin - H^3 - Einbaus in die Spermatogonien des nicht descendierten Hodens besteht.

bb) Histologie des orthotopen Hodens bei einseitigem Maldescensus testis

Besonders der einseitige Hodenhochstand ist gut geeignet, die Ursachen und Mechanismen der Schädigung des Hodens beim Maldescensus testis aufdecken zu helfen, und zwar durch einen Vergleich des dystopen mit dem orthotopen Hoden beim gleichen Patienten.

Während Robinson und Engle (1954) an den skrotalen Hoden in allen Fällen eine altersentsprechende Entwicklung der Tubuli und des Interstitiums fanden, beschrieb Scott (1961) bei fünf von acht kontralateralen Hoden bei einseitigem Maldescensus

testis eine Störung der Spermatogenese, teilweise bis zum völligen Sistieren derselben. Schon 1956 stellten Raboch und Zahor eine Hypo- bis Aspermatogenese in etwa der Hälfte der Fälle von 13 einseitig orthotopen Hoden fest.

Keine Veränderungen am orthotopen Hoden beschreiben De la Balze et al (1960). Dagegen kommen Bay et al (1968) zu dem entgegengesetzten Ergebnis, ebenso wie Holzner und Gasser (1966), die bei 7 von 19 kontralateralen Hoden das typische Bild einer Reifungshemmung sahen.

An wesentlich größeren Biopsieserien konnten Hecker et al (1964), sowie Hecker (1971) diese Befunde bestätigen. Die Auswertung von 125 Biopsiepaaren von Patienten mit einseitiger Hodendystopie ergab, daß in der Altersgruppe von 6 bis 10 Jahren nur 43 % ($n = 71$) die ihnen entsprechende Reifegruppe erreichen, in der Gruppe von 11 bis 15 Jahren sogar nur 36 % ($n = 33$). Eine erneute Untersuchung des inzwischen noch umfangreicher gewordenen Materials mit quantitativer Bestimmung der Spermatogonienzahl pro 50 Tubulusquerschnitte und des Tubulusdurchmessers durch Mengel et al (1973) ergab folgendes Bild: Von 201 Biopsien einseitig descendierter Hoden hatten nur 40,3 % eine Spermatogonienzahl größer 30, 48,8 % wiesen 1 bis 29 Zellen pro 50 Tubulusquerschnitte auf, und 13,9 % zeigten gar einen völligen Schwund des Keimepithels. Auch bezüglich des Tubulusdurchmessers lagen nur 47,4 % im Normalbereich. Es sei festgehalten, daß auch für die Veränderungen am skrotalen Hoden die Zwei-Jahres-Grenze zu gelten scheint: Zwischen 0 und 2 Jahren zeigten sich kaum pathologische Verhältnisse.

Auch Hösli (1971) kommt bei der Überprüfung von 68 Biopsiepaaren zu dem Ergebnis, daß "etwa jeder 6. von allen Knaben mit ursprünglich einseitiger Retention eine so starke Schädigung auch des skrotalen Hodens aufweist, daß dies eine spätere Fruchtbarkeit ausschließt".

Schließlich konnte auch Städtler (1973) nachweisen, daß der orthotope Hoden mit seinem Spermatogoniengehalt und seinem Tubulusdurchmesser deutlich unter dem normalen Hoden zu liegen kommt, und auch Canlorbe (1974) beschrieb von 8

skrotalen Hoden bei einseitigem Hodenhochstand keinen einzigen als normal entwickelt.

Als gegensätzliche Meinung zu diesem Thema sei noch die Arbeit von Laron und Zilka (1969) genannt, in der die Autoren aus der klinischen Untersuchung von 35 Knaben zu dem Ergebnis kommen, daß bei Vorliegen eines einseitigen Hodenhochstandes der kontralaterale Hoden eine kompensatorische Volumenzunahme erfährt. Aussagen über die Histologie liegen jedoch nicht vor.

7) Mögliche Ursachen der Hodenschädigung beim Maldescensus testis

Die gesamte Kryptorchismusproblematik läßt sich im wesentlichen auf zwei Fragen reduzieren, wie Hösli (1971) resümiert: Wie weit liegt eine angeborene Störung und wie weit ein erworbener Schaden vor? Die Antwort auf diese Fragen steht noch aus. Es sollen daher an dieser Stelle kurz die verschiedenen Hypothesen aufgeführt werden.

a) Primärer kongenitaler Schaden

Seit langer Zeit vermutet man als Ursache sowohl für die Fehllage als auch für die Veränderungen am Hoden einen kongenitalen Schaden, eine primäre testikuläre Dysgenese, eine primäre testikuläre Hypoplasie oder wie immer man es nennen will. Vor allem die Tatsache, daß in einer Reihe von Fällen von einseitigem Maldescensus testis auch der skrotale Hoden Schäden aufzuweisen hat, bekräftigt viele Autoren in ihrer Auffassung (Sohval 1954; Raboch und Zahor 1956; Scott 1961; Maier und Spann 1962; Gasser 1963; Doepfmer und Nienaber 1964; Hecker et al 1964; Frick und Marberger 1965; Holzner und Gasser 1966; Bierich 1967; Karcher 1967; Bay et al 1968; Straub 1969; Städtler 1973). Das Gewicht

jedoch, das die einzelnen Autoren dem kongenitalen Schaden als Ursache zuschreiben, variiert in weiten Grenzen (verg. S. 5 ff.).

b) Sekundärer lagebedingter Schaden

Was die Schädigung der dystopen Keimdrüse betrifft, so wird seit geraumer Zeit angenommen, daß auch sekundäre Schäden eine wichtige Rolle spielen. Vor allem der im Vergleich zum Skrotum erhöhten Temperatur im Abdominalbereich wird dabei eine entscheidende Rolle zugemessen. Der Temperaturunterschied zwischen Leiste bzw. Bauchraum und Hoden beträgt 1 bis 2 °C (Frick und Marberger 1965). Viele Autoren stimmen dieser Hypothese mittlerweile zu (Gasser 1963; Holzner und Gasser 1966; Frick und Marberger 1965; Bierich 1967; Straub 1969).

Im Tierversuch konnte dieser Mechanismus schon vor langer Zeit experimentell bestätigt werden (Moore 1924). Daß es tatsächlich die erhöhte Temperatur ist, die den Hoden bei seiner Lage im Abdomen schädigt, ist einer Mitteilung von Selye (1949) zu entnehmen. Er schreibt, daß ein experimentell herbeigeführter kryptorcher Hoden bei gleichzeitiger Kühlung auf normale intraskrotale Temperaturwerte keine Tubulusschäden aufweist. Steinberger und Dixon (1959) erzielten bei einer 15 Minuten währenden Erwärmung von Rattenhoden auf 43 bis 45 °C (das bedeutet eine um etwa 9 bis 11 °C erhöhte intraskrotale Temperatur) leichte bis schwerste Destruktionen des Keimepithels. Blackshaw et al (1973) fanden bei einer ähnlich hohen intraskrotalen Temperaturerhöhung einen schnell einsetzenden Schaden an pachytänen Primärspermatozyten. Sod - Moriah et al (1974) stellten an Hodenbiopsien von Ratten, bei denen drei Monate lang mittels einer systemischen Temperaturerhöhung auch eine um etwa 2 °C höhere Intraskrotaltemperatur aufrechterhalten worden war, bis zu 20 % schwer geschädigte Tubuli

mit Nekrobiose des Keimepithels fest, ein Bild, das den histologischen Veränderungen beim experimentellen Kryptorchismus sehr ähnlich war. Schließlich kommt auch Lee (1974) bei seinen in-vitro-Versuchen an Keimzellen zu dem Ergebnis, daß die Hodenschäden, die beim Kryptorchismus auftreten, eine Folge von temperaturbedingten Veränderungen an der Plasmamembran der Keimzellen sind.

Sehr wichtig ist die Arbeit von Robinson et al (1968). Sie führten bei 14 gesunden Männern mit normalem Spermio-gramm mittels einer 150-Watt-Lampe eine lokale Erwärmung des Skrotums herbei. Bei einer 30 Minuten dauernden Behandlung führte dies zu einer intraskrotalen Temperaturerhöhung von durchschnittlich $2,9^{\circ}\text{C}$. Wurde dieser Versuch an 14 aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt, so resultierte daraus eine starke Verringerung der Spermio-genese, wie die Ejakulatuntersuchungen bewiesen. Anschließend stellte sich für eine gewisse Zeit eine verstärkte Spermio-genese ein.

Einen weiteren Beweis gegen eine nur kongenital verursachte Hodenschädigung bringen Brandesky und Regele (1973). Sie untersuchten Hodenbiopsien von 5 Kindern zwischen 9 und 13 Jahren, die - bei ursprünglich normal descendierten Hoden - durch eine Leistenbruchoperation einen sekundären Hodenhochstand erworben hatten, der bis zum Zeitpunkt der Untersuchung 8 bis 12 Jahre bestanden hatte. In 3 von diesen 5 Fällen bot sich ein dem angeborenen Leistenhoden entsprechendes Bild mit einer teilweise hochgradigen Verminderung der Spermato-genenzahl.

Mittlerweile liegen auch schon Untersuchungen über post-operative Hodenbiopsien vor. Nach Hecker (1971) konnte bisher ^{bei} 52 Patienten histologisch nachgewiesen werden, daß nach einer operativen Verlagerung wegen eines Maledescensus testis ein Wachstum und eine Reifung des Keimepithels erfolgt sind.

Dies konnte inzwischen von Koch et al (1975) an über 100 Patienten verifiziert werden.

Canlorbe (1974) stellte an 33 Biopsien, die er ein bis neun Jahre nach der Operation entnehmen konnte, in den meisten Fällen normal große Tubuli fest. Die Zahl der Keimzellen war zwar im Vergleich zur Erstbiopsie nicht angestiegen, aber es war doch immerhin eine altersentsprechende Reifung der vorhandenen Keimzellen zu beobachten.

Vor allem aber die Fertilitätsuntersuchungen von Ludwig und Potempa (1975) (s. S. 17) bestätigen die Vermutung, daß einer sekundären, lagebedingten, zeitabhängigen Schädigung des dystopen Hodens eine bedeutende Rolle zukommt.

Es sei auch noch eine Untersuchung an eineiⁱgen Zwillingen mit jeweils doppelseitiger Retentio testis und Leistenhernie durch Hösli (1971) angeführt. Bei einem der beiden Knaben wurde anläßlich der Operation der Leistenhernie im Alter von 11 Monaten ein Hoden ins Skrotum verlagert. Bei der Biopsie beider Hoden bei beiden Knaben im Alter von 7 Jahren stellte sich heraus, daß der orchidopexierte Hoden weitaus am besten entwickelt war. Das legt die Vermutung nahe, daß es im ersten Lebensjahr dystope Gonaden mit normalem histologischen Bau gibt, und daß sich diese bei rechtzeitiger Verlagerung ins Skrotum normal entwickeln können.

Schließlich bestärkten die Ergebnisse über eine bis zum Ende des 2. Lebensjahres normale Entwicklung der dystopen Hoden (bezüglich der Spermatogonienzahl und des Tubulusdurchmessers) Hedinger (1971) und Hecker et al (1972) in der Ansicht, daß in den meisten Fällen keine angeborene Schädigung des Hodens anzunehmen sei, da sich diese sicherlich schon vor dem dritten Lebensjahr entwickeln würde.

c) Ergebnisse hormoneller Untersuchungen

Da die Hoden nicht nur der Fortpflanzung dienen, sondern auch endokrine Organe darstellen und ihrerseits von Hormonen beeinflusst werden, soll auch kurz auf die Ergebnisse hormoneller Untersuchungen eingegangen werden, ohne die Details der hormonellen Regulation der Hodenfunktion näher zu diskutieren, die bei weitem noch nicht vollends geklärt sind (Rollet und Girod 1973).

Zunächst einige Ergebnisse von Testosteronbestimmungen bei kryptorchen Patienten: Raboch et al (1973) sahen bei einseitig kryptorchen Patienten zwischen 21 und 45 Jahren einen signifikant niedrigeren Plasma-Testosteron-Spiegel als bei gesunden Männern, wobei nur wenig Unterschied zwischen normospermischen und oligo- bzw. azospermischen Männern bestand. Jendricke et al (1973) stellten bei der hochpathologischen Form des Maldescensus testis eine niedrigere Androgenausscheidung im Urin fest als bei derjenigen mit nahezu normal gelegenen Hoden. Canlorbe (1974) bestimmte für uni- wie auch für bilaterale Kryptorchismuspatienten im praepuberalen Alter Plasma-Testosteron-Werte, die unter der Norm lagen. Im puberalen Alter dagegen fand er keine pathologischen Werte. Dagegen geben Sizonenko et al (1973) bei 39 Knaben mit Retentio oder Ectopia testis sowie Koch et al (1975) bei 96 Knaben mit Retentio testis fast immer normale Testosteron-Werte an, wobei erstere Autoren bei 5 unilateralen Retentio-Fällen sogar erhöhte Plasmaspiegel fanden. Auch bei Zachmann (1972) und bei Cacciari et al (1976), die 22 normale Knaben, 33 mit unilateralem und 14 mit bilateralem Maldescensus testis untersucht hatten, war das Plasma-Testosteron immer im Bereich der Norm. Nach Gabe von HCG stellten Sizonenko et al (1973) sowie Zachmann (1972) bei Kindern mit Maldescensus testis zwischen 1 und 7 Jahren eine im Bereich der Norm liegende Steigerung der Testosteronproduktion fest, Canlorbe (1974) dagegen eine zu geringe Steigerung und Cacciari et al (1976) fanden für unilaterale Retentio-testis-Patienten eine normale, dagegen für bilaterale

eine statistisch signifikant herabgesetzte Reaktion. Bezüglich des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und des Luteinisierungshormons (LH) wurde folgendes festgestellt: Koch et al (1975) fanden sowohl zu niedrige und zu hohe als auch normale basale LH-Werte, die bei einem Teil der Patienten auch nach Gabe des LH-releasing Hormons (LH-RH) nicht genügend anstiegen. Letzteres wurde auch von Canlorbe (1974) festgestellt. Dagegen erhielten Cacciari et al (1976) für LH wie für FSH sowohl bezüglich der Basalwerte als auch der Werte nach Stimulierung mit LH-RH keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen normalen Knaben, solchen mit unilateralem und solchen mit bilateralem Kryptorchismus. Ähnliche Ergebnisse berichten auch Job et al (1974), nur stellten sie nach Stimulation mit LH-RH bei den praepuberalen Kryptorchismuspatienten einen statistisch signifikant niedrigeren LH-Wert im Plasma fest als bei einem Normalkollektiv.

Zusammengefasst kann man sagen, daß die hormonale Situation von Kryptorchismuspatienten von den verschiedenen Autoren unterschiedlich und durchaus nicht einheitlich beschrieben wird. Dies spiegelt sich auch in den unterschiedlichen histologischen Ergebnissen über die Beeinträchtigung der Leydigzellen in kryptorchischen Hoden wider (Sohval 1954; De la Balze et al 1960; Maier und Spann 1962; Eisenhut und Hohenfellner 1964; Mancini et al 1965 a; Brandesky und Regele 1973).

Hinzuzufügen ist noch, daß die Testosteronwerte im Plasma nicht unbedingt die Verhältnisse im Hoden wiedergeben, denn nach de Jong et al (1973) ist - zumindest bei der Ratte - die Testosteron-Konzentration im Hodenvenenblut wesentlich höher als im peripheren Blut.

d) Schädigung des orthotopen Hodens bei einseitigem Maledescensus testis

Gerade, was die Schädigung des skrotalen Hodens bei einseitigem Maledescensus testis betrifft, sind seit einigen Jahren neue Überlegungen im Gange. Nicht mehr eine kongenitale Schädigung wird angenommen, sondern ein bisher noch unbekannter schädigender Einfluß des veränderten dystopen Hodens auf den orthotopen Hoden. Diese These formulierte schon Karcher (1967), und Hösli griff sie 1971 erneut auf. Heute sind auch Hecker et al (1972) sowie Mengel et al (1973) davon überzeugt, "daß ein dystoper Hoden auf einem Weg, den wir noch nicht kennen, eine Degeneration des Keimepithels am skrotalen Hoden bewirkt".

Einen möglichen Weg hierfür nennen Ludwig und Potempa (1975). Sie meinen nämlich, daß es hypothetisch vorstellbar sei, daß durch die Veränderungen am dystopen Hoden ein Autoimmunprozess in Gang gesetzt wird, der - zum Beispiel über eine Antikörperbildung - zu einer Schädigung auch des descendierten Hodenpartners führt.

Es sei an dieser Stelle eine Beobachtung von Shirai et al (1966) angeführt, die zwar nur an einem Einzelfall erfolgt ist, in ihrer Bedeutung jedoch von größerem Interesse sein kann. Bei einem 23 Jahre alten Mann mit erworbenem unilateralem Hodenhochstand, der nach einer Herniotomie im Alter von 11 Jahren entstanden war, waren anlässlich der Orchidopexie Biopsien von beiden Hoden entnommen worden. Aus der Krankengeschichte ergaben sich keine Hinweise auf eine eventuell schon vor dem 11. Lebensjahr bestehende Fehllage der Hoden oder auf andere schwere Erkrankungen oder Operationen. Die histologische Untersuchung ergab folgendes Bild: Im dystopen Hoden war ein völliges Fehlen des Keimepithels der Tubuli seminiferi bei fast unveränderten Leydigzellen festzustellen. Aber auch der orthotope Hoden wies eine bemerkenswerte Verminderung der Keimzellen auf, und die Basalmembranen der Tubuli waren, verbreitert. Die Leydigzellen erschienen auch hier unverändert.

Geht man davon aus, daß ein kongeniteler Schaden nicht vorgelegen hat, so muß man die Veränderungen am dystopen Hoden als sekundär lagebedingt ansehen, und diejenigen am orthotopen Hoden als Ergebnis eines schädigenden Einflusses durch die dystope Keimdrüse.

Zusammenfassung

Der Maldescensus testis als Überbegriff der verschiedenen Varianten von Lageanomalien des Hodens ist eine ein- oder beidseitig vorkommende Erkrankung, die auf einer in ihrer Ursache noch unbekannten Behinderung des Descensus des Hodens beruht, welcher physiologisch bis spätestens zum Ende des 1. Lebensjahres erfolgt.

Die Häufigkeit liegt bei Neugeborenen zwischen 1 und 10 %, bei Erwachsenen unter 1 %.

Die Behandlung sollte möglichst frühzeitig schon im 2. Lebensjahr begonnen werden. Sie wird im allgemeinen primär konservativ mit humanem Choriongonadotropin eingeleitet. Bei einem fehlenden Therapieerfolg sollte sich unbedingt die operative Verlagerung des Hodens ins Skrotum anschließen.

Die klinisch wichtigste Komplikation ist die drohende Infertilität, die bei unbehandeltem beidseitigen Hodenhochstand die Regel ist und bei einseitigem in etwa 2 von 3 Fällen vorkommt. Aber auch nach Behandlung ist die Prognose bis heute noch denkbar schlecht. Einer der Hauptgründe hierfür dürfte der bisher zu späte Behandlungsbeginn sein.

Histologisch läßt sich eine etwa ab dem 3. Lebensjahr beginnende Schädigung der dystopen Keimdrüse feststellen, in die aber auch der orthotope Hoden miteinbezogen wird. Als Ursache der Schädigung wurde bis vor wenigen Jahren vor allem eine kongenitale Hodendysgenese angeschuldigt; auf Grund neuer Erkenntnisse sowohl aus Tierexperimenten als auch aus klinischen Untersuchungen neigt man heute mehr dazu, eine sekundäre lagebedingte Schädigung der dystopen Keimdrüse anzuneh-

men. (Zachmann 1972). Sicher sind beide Möglichkeiten als pathogenetische Mechanismen wirksam. Weitere Untersuchungen sind unbedingt notwendig, um therapeutisch wirksamer als bisher der Gefahr einer Infertilität begegnen zu können.

II) Ergebnisse von Tierversuchen mit experimentellem Kryptorchismus

In der Tierwelt ist der schädigende Einfluß einer kryptorchen Lage des Hodens auf dessen Keimepithel seit langem bekannt. Von Griffiths (1893) stammt die erste histologische Beschreibung von Veränderungen des Keimepithels durch spontanen oder experimentellen Kryptorchismus (Hund).

Beim Kaninchen berichteten als erste Moore und Quick (1924) über morphologische Veränderungen am Keimepithel durch einen experimentellen Kryptorchismus. Sie fanden nach 13 Tagen eine völlige Desorganisation des Keimepithels. Elektronenmikroskopisch kommt es schon nach 12 Stunden zu einer Veränderung an den Spermatiden (Plöen 1972).

Sadi (1957) kam nach Untersuchungen an Ratten zu dem Ergebnis, daß die Spermatogenese zurückgeht, wenn die Hoden für eine Zeitspanne, die der menschlichen Pubertät entspricht, im Abdomen verbleiben. Dabei bot sich ihm das Bild einer Hodenhypoplasie: wenige Keimzellen, verringerter Tubulusdurchmesser, hyaline Degeneration der Tubuli, Verdickung der Basalmembran und Verringerung des interstitiellen Gewebes. Je früher er die Hoden wieder ins Skrotum verlagerte, desto häufiger nahmen die Hodenzellen ihre Funktion wieder auf. Inano und Tamaoki (1968) fanden bei reifen Ratten nach einmonatigem experimentellen bilateralen Kryptor-

chismus eine Reduktion des Hodengewichtes; die atrophischen Tubuli enthielten fast nur noch Sertoli-Zellen. Dagegen konnten die Autoren keine Veränderung an den Leydig-Zellen beobachten, eine Feststellung, die auch Breitenecker et al (1973) machten. Diese Autoren, sowie Niemi und Kormano (1965) und Nagy (1973) bestätigten die histologischen Veränderungen am experimentell kryptorchischen Hoden reifer Ratten. Davis und Firlit (1966) erhielten ähnliche Ergebnisse auch bei unreifen, also praepuberalen Ratten mit experimentellem einseitigen Kryptorchismus, deren Hodentubuli nur noch Sertoli-Zellen und wenige Spermatogonien und Primärspermatozyten enthielten. Solche Veränderungen konnte schon Nelson (1951) an 35 Tage alten, also ebenfalls praepuberalen Ratten feststellen.

Zum Teil kann man den Arbeiten einiger Autoren entnehmen, daß bei rechtzeitiger Rückverlagerung ins Skrotum die aufgetretenen Schäden an der dystopen Keimdrüse reversibel sind, und eine partielle Wiederaufnahme der Spermatogenese möglich ist, bei Nelson (1951) z. B. bei einer Versuchsdauer von 28 Tagen. Auch Blackshaw und Massey (1972) beschäftigten sich mit diesem Problem. Sie hielten an Ratten zwei Wochen lang einen experimentellen unilateralen Kryptorchismus aufrecht. Danach waren - in Übereinstimmung mit den anderen Autoren - die Tubuli geschrumpft, und an Stelle des normalen Keimepithels nur noch Sertoli-Zellen und einige Spermatogonien vorhanden. Sechs Wochen nach Reposition konnten zwar Spermatogonien, Primärspermatozyten bis hin zu Spermatiden beobachtet werden, aber quantitativ war die Spermatogenese doch sehr gering.

Veränderungen am kontralateralen Hoden von Ratten oder Meerschweinchen nach einseitigem experimentellen Kryptorchismus sind dagegen kaum beschrieben, Atkinson (1973) stellte nach 60-tägiger Versuchsdauer an kontralateralen Meerschweinchen Hoden keine Schädigungen fest, ebenso wie Breitenecker et al

(1973) nach 14-tägiger Versuchsdauer an reifen Ratten. Das gleiche negative Resultat erbrachten Untersuchungen von Krause (1972) an Ratten mit einseitig spontan dystopen Hoden sowie von Markewitz et al (1966), die ebenfalls keinerlei Veränderungen am kontralateralen Hoden nach einseitigem experimentellen Kryptorchismus bei Ratten sahen. Nur Clegg (1965) fand eine Hypertrophie der Kerne von pachytänen Primärspermatozyten und eine Vermehrung und Hypertrophie der Leydig-Zellen.

Zu diesen negativen Ergebnissen ist aber zu bemerken, daß nach Markewitz et al (1966) bei Ratten eine größere Zeitspanne als bei anderen Tierspezies nötig ist, um mittels eines experimentellen Kryptorchismus eine Hodenschädigung herbeizuführen. Das Ausmaß der Schädigung ist auch abhängig von der Dauer des Versuches.

Im folgenden möchte ich näher auf die Ergebnisse von Versuchen mit Hunden eingehen, da diese, zusammen mit den Erkenntnissen aus der Humanpathologie, die Grundlage für unsere eigenen Untersuchungen darstellen. Es handelt sich hierbei um Ergebnisse einer japanischen Arbeitsgruppe um Shirai und einer deutschen Arbeitsgruppe um Weißbach.

Anlaß zu den genaueren Untersuchungen der Schädigung der kontralateralen Keimdrüse bei unilateralem Hodenhochstand waren für Shirai et al (1966) die histologischen Befunde bei einem Mann mit erworbenem einseitigen Hodenhochstand, die auf eine Schädigung nicht nur des dystopen, sondern auch des orthotopen Hodens hinwiesen (s. S. 33f.).

Die Versuche Shirais wurden an geschlechtsreifen Hunden durchgeführt, deren Anzahl jedoch nicht bekannt ist. Bei allen Hunden wurde ein Hoden operativ in den Bauchraum verlagert, wobei darauf geachtet wurde, die ableitenden Samenwege und die Hodenarterien nicht zu verletzen oder zu obstruieren. Gleich-

zeitig wurden beidseits Hodenbiopsien entnommen. Bei einer Gruppe wurden nach drei Wochen bzw. drei Monaten beide Hoden entfernt. Bei der zweiten Gruppe wurde nach drei Wochen der im Bauchraum liegende Hoden wieder zurückverlagert. Dabei wurden auch beide Hoden biopsiert. Drei Monate nach der Reposition erfolgte die Entnahme beider Hoden.

Die Ergebnisse waren wie folgt: Die dystopen Hoden der Hunde mit dreiwöchiger Versuchsdauer wiesen eine stark reduzierte Keimzellzahl auf, Sertoli-Zellen waren zahlreich vertreten, die Basalmembran war leicht verdickt. Im Interstitium konnte eine Vermehrung von Fibroblasten-ähnlichen Zellen und junger Leydig-Zellen beobachtet werden. Nach dreimonatiger Versuchsdauer war der dystope Hoden kleiner als der orthotope, die Spermatogenese zum Stillstand gekommen, die Keimzellen fast vollkommen verschwunden; Sertoli-Zellen waren nach wie vor präsent.

Für Shirai höchst überraschend waren die Veränderungen am orthotopen Hoden: Drei Wochen nach der Verlagerung sah er eine Depression der Spermatogenese mit vielen unreifen Spermato gonien, reife Spermien dagegen nur in wenigen Tubuli. Das Interstitium wies eine Vermehrung von Fibroblasten-ähnlichen Zellen auf, nicht aber der Leydig-Zellen. Nach drei Monaten waren im orthotopen Hoden die Tubuli sichtbar degeneriert und die Zahl der Keimzellen beachtlich abgesunken. Die Basalmembran war gering verdickt, das Interstitium nicht merklich verändert.

In der anderen Gruppe zeigte sich drei Monate nach der Reposition am dystopen Hoden eine Regeneration der Tubulus-Strukturen, die Basalmembran war dünner geworden, aber es konnten noch keine reifen Spermien beobachtet werden. Auch im orthotopen Hoden war die Spermatogenese wieder angelaufen, ohne aber normale Verhältnisse zu erreichen. Das Interstitium war unauffällig.

Shirai und Mitarbeiter zogen aus diesen Ergebnissen den Schluß, daß die Degenerationen im orthotopen Hoden durch die Veränderungen im dystopen Hoden induziert werden, vor

allem, da diese nach Reposition der dystopen Keimdrüse wieder verschwinden. Ein eventueller Einfluß kongenitaler Anomalien kann wohl mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Konnten Shirai und Mitarbeiter ihre morphologischen Befunde nur deskriptiv darlegen, so versuchte die Arbeitsgruppe um Weißbach (Weißbach et al 1974; Ibach 1974; Weißbach 1975; Weißbach und Ibach 1975; Weißbach und Müller 1975; Ibach et al 1975), die Auswirkungen eines experimentellen unilateralen Kryptorchismus auf Hundehoden quantitativ zu erfassen. Dazu stellten sie histomorphometrische, enzym-histochemische und autoradiographische Untersuchungen an. Verwendet wurden Beagle - Rüden im Alter von 2 bzw. 2 1/2 Monaten (puberale Hunde) sowie 2 Jahre alte Tiere (post-puberale Hunde). Die Gruppe der 2 Monate alten Hunde bestand aus 7 Versuchs- und 4 Kontrolltieren mit einer Versuchsdauer von 4 Monaten. Die Gruppe der 2 1/2 Monate alten Hunde bestand aus 5 Versuchs- und 4 Kontrolltieren bei einer Versuchsdauer von drei Monaten. Ausgangsbiopsien wurden am zu verlagernden Hoden der Versuchstiere und am entsprechenden Hoden der Kontrolltiere entnommen.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt: Der Tubulusdurchmesser der Kontrolltiere am Ende des Versuchs (gemessen am nicht vorbiopsierten Hoden) betrug bei der ersten Gruppe (in Klammern die Werte der zweiten Gruppe) 130,5 μ (139,1 μ), die dystopen Hoden der Versuchstiere wiesen einen Tubulusdurchmesser von durchschnittlich 88,1 μ (86,6 μ) auf, die der orthotopen Hoden einen Wert von 112,3 μ (113,5 μ). Außer einem lagen alle orthotopen Versuchstierhoden unter dem gemeinsamen Mittelwert der Kontrolltiere. In Prozenten ausgedrückt weist der Mittelwert aller orthotopen Versuchstierhoden gegenüber dem der Kontrolltiere ein statistisch signifikantes Wachstumsdefizit von 14 % (18,4 %) auf. Der Wachstumsverlust der dystopen Keimdrüse gegenüber der orthotopen beträgt 21,5 % (23,7 %).

Die Zahl der pachytänen Primärspermatozyten/Tubulusquerschnitt betrug bei den Kontrolltieren am Ende des Versuchs im Mittel 15,6, die der orthotopen Hoden der Versuchstiere 6,1, die der dystopen 0,06. Damit ergibt sich eine Verminderung dieser Zellen in den einseitig orthotopen Hoden gegenüber denen der Kontrolltiere von 60,9 %; die dystopen Hoden weisen einen Verlust von 99 % gegenüber den orthotopen Hoden auf. (Diese Bestimmungen wurden nur bei der Hundegruppe mit einem Anfangsalter von 2,5 Monaten durchgeführt.) Ähnliche signifikante Ergebnisse wurden bei der Bestimmung der Tubulusfläche erzielt.

Die postpuberalen Hunde reagierten unter einem experimentellen unilateralen Kryptorchismus prinzipiell gleich; auch hier kam es zu einer Verkleinerung der Tubuli sowohl des dystopen als auch des orthotopen Hodens, wenn auch in nicht so starkem Ausmaß wie bei puberalen Hunden.

Bei enzymhistochemischen Untersuchungen (Weißbach et al 1974) an puberalen Hunden wurden folgende Ergebnisse ermittelt: Nicht nur im dystopen Hoden, sondern auch im orthotopen kam es zu einer Aktivitätszunahme von Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase und Steroid- 3β -ol-Dehydrogenase in den Leydig-Zellen. Daraus schließen die Autoren auf eine Stimulation der metabolischen Aktivität in den Leydig-Zellen. Solche Veränderungen konnten in den einseitig orthotopen Hoden geschlechtsreifer Tiere mit Ausnahme einer geringen Aktivitätszunahme der Steroid- 3β -ol-Dehydrogenase nicht nachgewiesen werden.

Bei autoradiographischen Untersuchungen kam Ibach (1974) zu dem Ergebnis, daß durch die experimentelle Verlagerung eines Hodens bei puberalen Hunden die DNS-Synthese des samenbildenden Epithels des kontralateralen orthotopen Hodens eine Alteration erfährt.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Arbeiten von Shirai et al und Weißbach et al folgendes Bild: Beim experimentellen einseitigen Kryptorchismus des Hundes kommt es zu einer Schädigung der Tubuli und des darin befindlichen Keimepithels sowohl beim dystopen Hoden als auch beim orthotopen Hoden. Dabei scheinen auch die Leydig-Zellen mit betroffen zu sein. Die beschriebenen Veränderungen stellen sich bei puberalen wie bei postpuberalen Hunden ein. Da kongenitale Schäden an den Hoden im Tierversuch ausgeschlossen werden können, muß eine sekundäre Schädigung des dystopen Hodens angenommen werden. Vor allem sprechen die Befunde aber dafür, daß der orthotope Hoden schädigenden Einflüssen ausgesetzt ist, deren Ursprung in den Veränderungen an der dystopen Keimdrüse zu suchen ist.

Die Ergebnisse der Tierversuche decken sich mit den Befunden, die an dystopen und orthotopen Hoden praepuberaler und puberaler Knaben mit einseitigem Mäldescensus testis von Hecker, Mengel, Hedinger und Hösli erhoben worden sind. Damit verliert der dysgenetische Faktor als Ursache morphologischer Schäden im wesentlichen an Bedeutung (Mengel 1977). Gleichzeitig fordern die Befunde am orthotopen Hoden beim Mensch wie beim Tier dazu auf, die bisher noch unbekannten Mechanismen der Alteration aufzuklären, nicht zuletzt im Hinblick auf mögliche therapeutische Konsequenzen.

B. DIE IMMUNOLOGISCHE LAGE DES HODENS

Prinzipiell gibt es verschiedene Mechanismen, die bei der Beeinflussung eines Organs durch ein anderes eine Rolle spielen können. Die vielfältigen und komplexen Wirkungen pathologisch veränderter Gewebsstrukturen auf den Gesamtorganismus von Mensch und Tier beweisen das eindrucksvoll. Versucht man, diese Mechanismen im Detail zu untersuchen und isoliert zu betrachten, so stößt man meist auf erhebliche Schwierigkeiten.

Auch für die Alteration des orthotopen Hodens bei einseitigem Maldescensus testis sind mehrere Möglichkeiten denkbar. Es könnte sich - rein hypothetisch - um Einflüsse psychischer Art handeln, wie sie z. B. als Ursache für Veränderungen am Hoden von Hingerichteten angenommen werden. Auch nervale Vorgänge sind nicht auszuschließen. So beschreiben Usadel et al (1973) bei zwei von vier untersuchten Kryptorchismuspatienten in zahlreichen Tubuluswänden des kryptorchen Hodens Cholinesterase-positive marklose Nervenfasern, wie sie im normalen Hoden nicht zu finden sind. Natürlich sind auch hormonelle Einflüsse in Betracht zu ziehen, da von vielen Autoren im dystopen wie im orthotopen Hoden Veränderungen an den Leydig-Zellen beobachtet, und auch im peripheren Blut von Kryptorchismuspatienten Konzentrationsänderungen von Testosteron, FSH und LH gegenüber Gesunden festgestellt worden sind. Nichtsdestoweniger hält aber Weißbach (1975) eine hormonale Beeinflussung der orthotopen Keimdrüse für nicht sehr wahrscheinlich. Dagegen betonen dieser Autor so wie Ludwig und Potempa (1975) die Möglichkeit, daß ein Autoimmunprozeß als Ursache der Veränderungen am kontralateralen Hoden bei einseitigem Maldescensus testis durchaus in Frage kommen kann. Wir hielten es daher für angebracht, näher auf die bisherigen Ergebnisse über immunologische Untersuchungen am menschlichen wie tierischen Hoden einzugehen.

I. Ergebnisse immunologischer Untersuchungen an Tieren

1) Klassische Experimente: Experimentelle allergische Orchitis, Aspermatogenese

Hier ist in erster Linie die experimentelle allergische Orchitis von Bedeutung. Es handelt sich dabei um eine organspezifische Autoimmunerkrankung, die durch eine degenerative Veränderung der Tubuli seminiferi und eine Aspermatogenese charakterisiert ist. Der genaue pathogenetische Mechanismus ist bis heute nicht völlig geklärt. In der Folge seien nun die Ergebnisse einzelner Experimentatoren zusammengefaßt.

Voisin et al (1951) und Freund et al (1953) führten die ersten Versuche an Meerschweinchen durch. Dabei injizierten sie den Tieren intrakutan eine einmalige Dosis von homologem oder autologem Testishomogenat, das mit Paraffinöl und abgetöteten Tuberkelbakterien (komplettes Freundsches Adjuvans) gemischt war. Nach etwa 10 Tagen kam es bei den Tieren zu einer Aspermatogenese. Die histologische Untersuchung ergab, daß es zuerst zu einer Hemmung der Spermienreifung und dann zur Degeneration von Spermatiden, Spermatozyten und zuletzt von Spermatogonien kommt und die Tubuli atrophisch und sklerotisch werden. Eine Entzündung konnte Freund nicht nachweisen, dagegen durchaus Antikörper gegen Spermien im Serum dieser Tiere, denen er aber keinen unbedingten kausalen Zusammenhang mit den histologischen Veränderungen zumaß. Versuche an Ratten ergaben ähnliche Ergebnisse, aber die histologischen Schäden traten nicht immer und erst nach wiederholten intrakutanen Injektionen auf (Freund et al 1954). Die Ratte scheint also auf die Sensibilisierung mit Hodenmaterial weniger empfindlich zu sein.

Im übrigen ist die Reaktion sehr gewebespezifisch. Es wurden keine histologischen Veränderungen an anderen Organen gefunden; auch umgekehrt blieb die Injektion von Leber- oder Nierenhomogenaten (mit komplettem Adjuvans) ohne Folgen, nur Hirnhomogenate + Adjuvans führten in einigen Fällen zu Hodenver-

änderungen (Freund et al 1953).

1961 konnte Bishop an Meerschweinchen nachweisen, daß eine Sensibilisierung auch ohne Freundesches Adjuvans zum Erfolg, das heißt zur Aspermatogenese und den beschriebenen Hoden-gewebeveränderungen, führen kann, wenn nur genügend viele Injektionen von homologem oder autologem Testishomogenat oder von Spermien erfolgen. Er selbst konnte dies nach 100 Tagen mit 3 bis 6 Injektionen pro Woche (intrakutan) erreichen.

Ebenfalls ohne Adjuvans injizierten Mancini et al (1972) ausgewachsenen Meerschweinchen intrakutan eine einmalige Dosis Testishomogenat. Dieses war aus homologen Hoden bereitet worden, die kurz zuvor thermisch geschädigt worden waren. Es traten ähnliche histologische Veränderungen am Hoden und Nebenhoden wie bei der üblichen experimentellen allergischen Orchitis auf. Antikörper vom Komplement-bindenden oder präzipitierenden Typ konnten im Serum nicht nachgewiesen werden, dagegen war die verzögerte Hypersensibilitätsreaktion (Hauttest) positiv.

Einen anderen Aspekt dieser Krankheit bringen Bishop et al (1961). Nach Sensibilisierung von neugeborenen Meerschweinchen mit homologem Testishomogenat und komplettem Adjuvans stellten sie fest, daß trotz früh einsetzender Sensibilisierung und frühzeitiger Antikörper-Bildung die Differenzierung der Tubuli und die Ausbildung der Spermatogenese nicht beeinträchtigt werden. Erst nach Erreichen der sexuellen Reife kommt es dann zur typischen Läsion der Tubuli mit Keimepithel-degeneration und Aspermatogenese, wobei histologisch keine Entzündung im Gewebe beobachtet werden konnte. Man kann daraus schließen, daß die Reaktion stadienspezifisch ist, und das Antigen nur im reifen Hoden vorkommt.

2) Experimente mit ähnlichen histologischen Veränderungen wie bei der experimentellen allergischen Orchitis

Ein ebenfalls wichtiges Experiment stellten Eyquem und Krieg

(1965) an. Sie injizierten Freundsches Adjuvans in den linken Hoden von Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Affen. Bei Meerschweinchen wie auch bei Ratten zeigte sich bereits nach wenigen Tagen am linken Hoden eine Nekrobiose, teilweise sogar ein völliges Verschwinden des samenbildenden Epithels, wobei die Spermatogonien am widerstandsfähigsten waren. Am rechten, unbehandelten Hoden zeigten sich ebenfalls Veränderungen, die teilweise nur gering waren, teilweise aber auch bis zum Verschwinden der Sekundärspermatozyten führten. Bei Kaninchen war die Reaktion am rechten Hoden geringer, dagegen kam es bei Affen zu einem Rückgang der Spermatogenese, wobei in vielen Tubuli nur noch Sertoli-Zellen und Spermatogonien vorhanden waren. Bei mehreren Tieren konnten auch Antikörper gegen Hodengewebe und Spermien im Serum nachgewiesen werden.

Eine ähnliche experimentelle Untersuchung führten Fernandez Collazo et al (1972) durch. Sie injizierten reifen Meerschweinchen je 1 ml einer kochendheißen NaCl-Lösung unter sterilen Kautelen in den linken Testikel. Eine Kontrollgruppe wurde derselben Maßnahme mit NaCl-Lösung von Raumtemperatur unterzogen. Antikörper gegen Hodengewebe konnten im Serum nicht nachgewiesen werden, mit Ausnahme positiver Spermien-Immobilisations-Tests bei einigen wenigen Tieren. Dagegen war der Hauttest, der je von der Entwicklung einer zellvermittelten Immunantwort abhängt, nach vier Wochen bei 50 % der Versuchstiere positiv, bei allen Kontrolltieren negativ. Histologisch wurden im kontralateralen Hoden der Versuchstiere nach etwa 2 Wochen multiple fokale Degenerationen der Tubuli beobachtet mit Ablösung der Keimzellen, Vakuolenbildung in den Sertoli-Zellen und einer Infiltration von mononukleären Zellen im intertubulären Gewebe. Die Leydig-Zellen waren nicht verändert. Die kontralateralen Hoden der Kontrolltiere waren ohne jeden pathologischen Befund. Die Autoren vermuten auf Grund der Ergebnisse, daß durch die schweren thermischen Schädigungen in dem einen Hoden antigene Substanzen entstehen, bzw. freigesetzt werden, die ihrer-

seits einen Autoimmunprozess in Gang setzen, der schließlich auch zur Veränderung des unberührten Hodens führt.

Die gleiche Meinung vertreten Rapaport et al, die sehr ähnliche Versuche schon 1969 ebenfalls an Meerschweinchen unternommen hatten. Auch sie stellten am kontralateralen Hoden unterschiedlich schwere degenerative Veränderungen fest, die denen bei der experimentellen allergischen Orchitis nach aktiver Immunisierung mit Hodengewebe glichen.

3) Pathomechanismus der experimentellen allergischen Orchitis

Über den Mechanismus der Hodenschädigung bei experimenteller allergischer Orchitis, über den Anteil humoraler und zellvermittelter Immunreaktionen daran herrscht bis heute keine einheitliche Meinung. Es wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt, die sich voneinander mehr oder weniger stark unterscheiden.

Hatten Freund et al (1953) noch keine Zellinfiltrate im Hodengewebe nachweisen können, so fand Waksman (1959) mononukleäre Zellinfiltrate im Interstitium mit nachfolgender Invasion dieser Zellen in die Tubuli, begleitet wiederum von einer Zerstörung des Keimepithels. Parsonson et al (1971) stellten akut entzündliche Prozesse im Rete testis und später auch im Caput epididymidis und an den Tubuli fest, gefolgt von einer chronischen interstitiellen Orchitis mit Degeneration des Keimepithels. Auch Gardner und Shervey (1974) fanden massenhaft Makrophagen und Lymphozyten, sowie Plasmazellen im intertubulären Gewebe. Waksman (1959) sowie Levine und Sowinski (1970) waren daher der Meinung, daß die beobachteten histologischen Veränderungen primär von zellvermittelten Immunreaktionen herrühren.

Die Arbeitsgruppe um Brown hingegen vertritt eine andere Auffassung. In ihren Untersuchungen an sensibilisierten Meer-

schweinchen fanden sie zwar ebenfalls eine Infiltration im Hodengewebe, bestehend aus Lymphozyten, Histiozyten und einigen Plasmazellen. Gleichzeitig stellten sie aber Gamma-Globuline in den Tubuli seminiferi fest und postulierten aus zusätzlichen Erkenntnissen über den zeitlichen Ablauf des Auftretens von Antikörpern, Zellen und Tubulusschädigung, daß der Übertritt von Antikörpern aus den Gefäßen in die Tubuli durch die Anwesenheit von spezifisch sensibilisierten Zellen erleichtert, und daß die Orchitis nur bei Anwesenheit von Antikörpern und sensibilisierten Lymphozyten ausgelöst werde (Brown et al 1963, 1967; Brown und Glynn 1969; Brown et al 1972).

Ein differenzierteres Vorgehen bei der Beurteilung der Pathogenese der experimentellen allergischen Orchitis empfehlen Tung et al (1971 a, 1971 b). Zunächst stellten sie fest, daß Spermatozoen-Antikörper und auch normales Immunglobulin nicht in die Tubuli eindringen können. In weiteren Versuchen an immunisierten Meerschweinchen kamen sie zu der Erkenntnis, daß zwei verschiedene Läsionen an unterschiedlichen Stellen im Hoden entstehen können. Zum einen fanden sie eine frühe Infiltration mit mononukleären Zellen um die Tubuli seminiferi herum, die den degenerativen Veränderungen am Keimepithel vorausgingen. Anfangs waren diese Zellen durch die Basalmembran von den Sertoli-Zellen und den Keimzellen getrennt, später drangen einige Zellen durch Defekte in der Basalmembran in die Tubuli ein. Ähnliches wurde schon von anderen Experimentatoren festgestellt, und auch Gardner und Shervey (1974) konnten mit elektronenmikroskopischen Untersuchungen mononukleäre Zellen zwischen den Schichten der Basalmembran nachweisen. Diese Läsion entspricht nach Meinung von Tung et al einer zellvermittelten Immunreaktion, da auch kein Ig G in den Tubuli nachzuweisen war.

Eine zweite Läsion fanden sie im abführenden System (Rete testis, Epididymis usw.). Diese war durch eine Anhäufung polymorphkerniger Neutrophiler gekennzeichnet. Für diese zweite Läsion machen die Autoren Antikörper verantwortlich, die nach Bindung an das Anti-

gen zur Komplementaktivierung und Leukozytenchemotaxis führen. Ig G und Komplementfaktor C3 wurden auch tatsächlich an Spermien gebunden im ableitenden System gefunden.

Eine Stütze für die Hypothese der zellvermittelten Immunreaktion als Ursache der experimentellen allergischen Orchitis sind Ergebnisse aus Versuchen, bei denen gesunden Tieren, meist Meerschweinchen, Lymphknotenzellen bzw. Peritonealexsudat-Zellen von immunisierten Tieren injiziert worden sind (Tung et al 1971 a, 1971 b; Kantor und Dixon 1972; Carlo et al 1976). Dabei kommt es zu fast den gleichen Veränderungen wie bei der normal induzierten experimentellen allergischen Orchitis, mit massiver zellulärer Infiltration, teilweise auch in die Tubuli, Degeneration des Keimepithels und Aspermatogenese. Das konnte sowohl durch lokale als auch durch systemische Injektion erreicht werden. Dagegen führte die systemische Injektion von Immunseren, die nachgewiesenermaßen Antikörper gegen Hodengewebe enthalten hatten, zu keinerlei histologischer Veränderung am Hodengewebe (Bishop und Carson 1965; Carlo et al 1976). Auch Tung et al (1971 a und b) konnten nur im Rete testis Antikörper-beladene Spermien nachweisen, wobei es dort zu einer akuten Entzündung gekommen war. Diese Untersuchungen scheinen ebenfalls eine bedeutende Rolle der Antikörper bei der Induktion der experimentellen allergischen Orchitis auszuschließen, wenngleich diese immer wieder in den Versuchen der verschiedensten Autoren nachgewiesen werden konnten (Freund et al 1953; Bishop und Carlson 1965; Mancini et al 1966, 1969; Brown et al 1963, 1967; Brown und Glynn 1969; Parsonson et al 1971; Tung et al 1970, 1971; Carlo et al 1976).

Schließlich trägt auch die Arbeit von Pokorná (1969) weiter zu dem unklaren Bild des Pathomechanismus der experimentellen allergischen Orchitis bei. Dieser Autor konnte nämlich bei Mäusen eine allergische Aspermatogenese erzeugen, indem er ihnen ein Lymphzell-Eluat injizierte, das von immunisierten, nachweislich aspermatogenetischen Tieren stammte. Außerdem konnte der

Autor nachweisen, daß dieses Eluat bzw. die darin enthaltenen Substanzen an normale Milzzellen gebunden werden, also zytophile Eigenschaften haben, was dazu führt, daß die Milzzellen in einem in-vitro-Test wie sensibilisierte Lymphozyten reagieren (Pokorná et al 1973).

4) Das antigenetisch wirksame Material

Eine Klärung der verschiedenen Auffassungen über die Pathogenese der experimentellen allergischen Orchitis scheint sich anzubahnen, seit es gelungen ist, die Natur der Stoffe, die im Hoden als Antigen wirken, aufzuklären und diese Stoffe zu isolieren. Schon 1965 vermuteten Bishop und Carlson, daß die Spermien-Akrosome und der Golgi-Apparat der reifenden Spermatozyten der Sitz der Hodenantigene sein könnten. Auch erhielten Brown et al (1967) mit verschiedenen Hodenpräparationen verschiedene Ergebnisse.

Erst 1975 konnten Hagopian et al aus Meerschweinchenhoden 4 verschiedene Glykoproteine (GP 1-4) isolieren, wobei GP 1,2 und 4 aus den Akrosomen der Spermien stammen. Bei Untersuchungen mit diesen verschiedenen antigen wirksamen Stoffen fand man, daß zum Beispiel GP 1,2 und 4 zu Antikörperbildung Anlaß geben, daß aber andererseits GP 2 nicht zur experimentellen allergischen Orchitis mit zellulärer Infiltration und Tubuluszerstörung führt, wie das für GP 1 nachgewiesen werden konnte (Carlo et al 1976). So kann also die Verwendung großer Dosen nicht genügend gereinigter Hoden- oder Spermienpräparationen, wie sie bisher üblich waren, zur Antikörperbildung führen, welche aber nicht für die pathologischen Veränderungen verantwortlich ist. Diese Erkenntnis kann mit hinreichender Wahrscheinlichkeit die bisher widersprüchlichen Hypothesen über den Pathomechanismus der experimentellen allergischen Orchitis erklären, die nach Meinung von Carlo et al doch auf einer zellvermittelten Immunreaktion beruht.

Im übrigen wurde noch festgestellt, daß Sertoli-Zellen, die bei der experimentellen allergischen Orchitis eine Erweiterung des endoplasmatischen Retikulums zeigen, bei der Phagozytose der (geschädigten) Keimepithelzellen beteiligt sind (Kierszenbaum und Mancini 1973; Gardner und Shervey 1974).

Zusammenfassend läßt sich Folgendes über die experimentelle allergische Orchitis sagen: Nach Applikation von verschiedenen heterologen, homologen und auch autologen Testispräparationen, kombiniert mit Freundschem Adjuvans, kommt es bei den Versuchstieren regelmäßig zu einer degenerativen Veränderung der Tubuli seminiferi einschließlich des Keimepithels und zu einer Aspermatogenese. Dies tritt auch ein, wenn kein Freundsches Adjuvans hinzugegeben wird. Die experimentelle allergische Orchitis kann auch durch systemische oder lokale Injektion von Lymphknotenzellen bzw. Peritonealexsudatzellen, die von immunisierten Tieren gewonnen worden sind, ausgelöst werden, wahrscheinlich aber nicht durch Injektion von Immunsereen.

Die Veränderungen werden hauptsächlich den Wirkungen der zellvermittelten Immunreaktion zugeschrieben, wenngleich sicher nicht alle diesbezüglichen Fragen geklärt sind. Das antigene Material scheint in den Spermien und den spermatogenen Zellen lokalisiert zu sein.

Ähnliche histologische Bilder wie bei der experimentellen allergischen Orchitis sind auch an Hoden von Versuchstieren zu beobachten, bei denen in einen der Hoden Freundsches Adjuvans oder kochendheiße NaCl-Lösung injiziert wird. Dabei zeigt auch der kontralaterale, unbehandelte Hoden degenerative Veränderungen, wie sie regelmäßig bei der experimentellen allergischen Orchitis zu beobachten sind.

Insgesamt lassen diese Ergebnisse den Schluß zu, daß bei Tieren unter geeigneten Versuchsbedingungen experimentell Autoimmunreaktionen gegen Hodengewebe erzeugt werden können.

II. Ergebnisse immunologischer Untersuchungen am Menschen

Prinzipiell sind die Ergebnisse von Untersuchungen am Menschen zur Immunologie des Hodens streng von den Experimenten an Tieren zu trennen, allein schon auf Grund der völlig verschiedenen Untersuchungsbedingungen. Nichtsdestoweniger finden sich viele Parallelen.

1) Autoimmunreaktionen gegen menschlichen Samen

a) Art der Reaktionen

1954 stellten Rümke und unabhängig von ihm Wilson im Serum infertiler Männer Spermagglutinine fest, also Antikörper, die in der Lage sind, eine Agglutination von vorher beweglichen Spermien im menschlichen Ejakulat herbeizuführen. Dabei fanden sich die Spermagglutinine sowohl in der Samenflüssigkeit selbst als auch im Serum, hier sogar in meist höheren Konzentrationen. Folge der Agglutination der Spermien, die vor oder kurz nach der Ejakulation eintreten kann, ist häufig die Infertilität. So stellte Rümke (1972) bei Nachuntersuchungen an 254 Patienten, bei denen vor Jahren Spermagglutinine im Serum nachweisbar gewesen waren, fest, daß nur 36 davon Vater geworden waren. Die Ursache für die Fertilitätsminderung bei Vorliegen von agglutinierenden Sperma-Antikörpern liegt wohl hauptsächlich darin, daß sie ein Eindringen der Spermien in den Cervix-Schleim des Uterus verhindern (Rümke 1965; Manarang - Pangan und Behrman 1971).

Über die Häufigkeit des Auftretens von Spermagglutininen ist zu sagen, daß Rümke und Hellings (1959) bei 3 % von 2015 infertilen Männern derartige agglutinierende Antikörper mit einem Titer von 1:32 und höher fanden. Dabei wiesen ein Drittel dieser 67 Patienten eine komplette oder partielle, ein weiteres Drittel keine klare Agglutination von Spermien und das restliche Drittel eine Azoospermie auf, meist wegen Ob-

struktion der ableitenden Samenwege. Die Hodenmorphologie war jedoch fast in allen Fällen ohne pathologischen Befund, so daß Rümke zu dem Schluß kommt, daß diese Antikörper die Funktion des Hodens nicht beeinträchtigen.

Ähnliche Ergebnisse teilt Haensch (1973) mit. In 1224 Seren von infertilen Männern konnte er in 5 % Spermien-Autoagglutinine nachweisen. Etwa die Hälfte dieser 63 Patienten hatte eine normale Spermatozoenzahl. Sowohl diese als auch die Patienten mit Azoospermie wiesen ein weitgehend normales Hodenparenchym mit entsprechender Spermatogenese auf. Auch Friberg und Kjessler (1975), die nach eingehendem Literaturstudium zu der Erkenntnis kommen, daß 4 bis 11 % aller infertilen Männer Spermagglutinine im Serum aufweisen, glauben nach ihren Untersuchungen nicht an eine schädigende Wirkung dieser Antikörper auf die Spermatogenese. Auch Günther (1969) schreibt, daß bei 3 bis 12 % aller infertilen Männer agglutinierende oder immobilisierende Antikörper gegen Spermien im Serum nachweisbar sind.

Neben Spermagglutininen gibt es noch weitere Antikörper gegen Spermatozoen. So konnten Hamerlynck und Rümke (1968) zytotoxische Antikörper im Serum infertiler Männer nachweisen. Interessant ist die Feststellung, daß diese Antikörper besonders bei Patienten mit histologischen Hodenveränderungen auftreten. So waren unter 79 Seren derartiger Patienten 9 mit einem zytotoxischen Effekt. Von diesen 9 Fällen waren 6 ohne agglutinierende Antikörper. Aus diesen Befunden schließt Rümke, daß es durchaus denkbar sei, daß die zytotoxischen Antikörper gegen Spermatozoen die Anwesenheit einer Autoimmunorchitis andeuten (Rümke 1970, 1972).

b) Natur der Antigene

Die Antigene finden sich sowohl in den Spermatozoen als auch im Spermaplasma.

So wie schon Hagopian et al (1975) aus Meerschweinchenspermien vier verschiedene antigenwirksame Glykoproteine isolieren konn-

ten (s. S.49), fanden Voisin et al (1974) mindestens vier verschiedene Antigene in menschlichen Spermien. Tung (1975) konnte andererseits mit Hilfe der indirekten Immunfluoreszenztechnik 7 verschiedene Antikörper gegen Spermien entdecken, die gegen das Akrosom, die Äquatorregion, gegen die postakrosomale Region, gegen das Mittelstück des Schwanzes, gegen den Kern, gegen den Schwanz und gegen diskrete Antigene im Akrosom gerichtet sind. Interessanterweise stellte er fest, daß Antikörper gegen die vier ersten Antigene bei gesunden Männern in einer Häufigkeit von 61 %, gegen die drei anderen Antigene nur in 3 % der Fälle auftreten, weshalb er "natürlich" vorkommende von "immunologisch bedeutsamen" Spermatozoen-Antikörpern unterscheidet. Hinzuzufügen ist, daß nur reife Spermien zur Bildung von Spermagglutininen führen, wie Friberg und Kjessler (1975) feststellten.

Weiterhin kommen auch Antigene im Spermaplasma vor. So sprechen Weil et al (1956) von einem sogenannten spermatozoa-coating-antigen, das sie mitverantwortlich machen für die positive Spermagglutininreaktion im Samen. Ein weiteres coating-antigen konnten Hekman und Rümke (1969) als Laktoferrin identifizieren. Eine Vielzahl weiterer antigenetisch wirksamer Substanzen konnte noch gefunden werden (vergl. Haensch 1973). Inwieweit diese Stoffe alle eine schädigende Wirkung haben, ist noch nicht geklärt (Voisin et al 1974).

c) Ursachen der Spermagglutinin- und anderer Spermien-Antikörper-Bildung

Nachdem Rümke und Hellinga (1959) bei 50 % der Spermagglutinin -positiven Männer Abnormalitäten im Nebenhoden und in den Vasa deferentia gefunden hatten, die eine Obstruktion der ableitenden Samenwege vermuten ließen, wird dem fehlenden Sperma-

tozoenabfluß ätiologisch von den meisten Autoren eine bedeutende Rolle zugeschrieben. Dieser kann durch eine Obstruktion der ableitenden Samenwege, eine Vasoligatur oder Vasektomie oder auch durch partielle Obstruktionen im Hodengewebe selbst verursacht sein. Als Folge nimmt man eine Resorption von Spermatozoen und ihrer Bestandteile in den gestauten Samenabflußwegen und in den Nebenhoden an.

So fand Phadke (1964) Spermiophagen in den Lumina der gestauten Nebenhoden, aber auch extravasal im Interstitium; daneben wurden auch Makrophagen und Lymphozyten sowie Plasmazellen beobachtet. Auch eine Resistenzminderung der Tubuluswände könnte eine Extravasation von Spermien begünstigen.

Untersuchungen an Männern, die sich als kontrazeptive Maßnahme einer Vasoligatur bzw. Vasektomie unterzogen hatten, scheinen diese Vermutungen zu bestätigen. Nach ersten Feststellungen von Phadke und Padukone (1964) fanden später auch Shulman et al (1972) bei 22 Männern drei bis sechs Monate nach der Vasektomie in 55 % der Fälle spermagglutinierende Antikörper; einer von diesen 12 Patienten wies diese bereits vor der Operation auf. Ansbacher et al (1972), sowie Ansbacher (1973) berichten, daß der Sperma-Agglutinationstest im Serum bei 106 Männern vor der Operation nur in 1 % positiv war, dagegen postoperativ nach einem Jahr in 61 % (von insgesamt 44 Männern) und nach zwei Jahren in 57 % (von insgesamt 21 Männern). Dagegen lagen die Werte für den Sperma-Immoblisationstest niedriger, nämlich bei 0 % vor und 27 % bzw. 9,5 % nach der Operation. Die Antikörperbildung begann im übrigen 7 bis 11 Tage nach dem Eingriff. Tung (1975) erhielt mit Hilfe der indirekten Immunfluoreszenztechnik folgende Resultate: Bezüglich der "immunologisch-bedeutsamen" Spermatozoen-Antikörper (s. S. 53) waren 3 % von 114 Patienten vor der Operation positiv, 25 % von 112 Patienten zwei Monate post operationem und 55 % von 71 Patienten nach 6 bis 9 Monaten.

Auch tierexperimentell konnten ähnliche Resultate erzielt

werden. So berichten Lansac et al (1976), daß sie bei 5 von 8 Hunden, die einer bilateralen Ligatur und Durchschneidung des Ductus deferens unterzogen worden waren, Antikörper gegen Spermatozoen im Serum der Tiere nachweisen konnten, und zwar innerhalb des 1. und 5. Monates nach dem Eingriff. Gleichzeitig war auch eine Verminderung der intratubulären Keimzell-dichte festzustellen. Es muß aber hinzugefügt werden, daß im Zuge der Untersuchungen auch mehrmals beidseitige Hodenbiopsien vorgenommen worden waren (s. S.59f.).

All diese Ergebnisse stützen in der Tat die Vorstellung, daß eine Obstruktion der samenableitenden Wege zur Antikörperbildung führen kann, beweisen aber auch, daß nicht jede Verschlusazoospermie zur Bildung von Spermatozoen-Antikörpern führen muß.

Eine weitere Ursache für die Bildung von Antikörpern gegen Spermien ist in früher durchgemachten spezifischen oder unspezifischen Entzündungen des Nebenhodens zu suchen, die die betreffenden Patienten relativ häufig durchgemacht haben (Haensch 1969; Günther 1972). Auf die Bedeutung der Mumpsorchitis, die in der Anamnese von Patienten mit Spermatozoen-Autoantikörpern etwa 5 Mal häufiger vorkommt als in einem Vergleichskollektiv (Haensch 1973), soll noch eingegangen werden.

Derselbe Autor weist auch auf die Bedeutung von Hodentraumen hin, die von diesen Patienten mehr als doppelt so häufig angegeben werden (Haensch 1970 und 1973). Dabei handelt es sich sowohl um geschlossene als auch um offene Verletzungen. Daraus läßt sich der Schluß ziehen, daß nicht nur bei bakteriellen Entzündungen, wie sie ja bei offenen Verletzungen sehr häufig eintreten, sondern auch bei Gewebsquetschungen allein durch Spermienextravasation Autoimmunphänomene ausgelöst werden können.

An den Schluß möchte ich Betrachtungen über den Zusammenhang von Lageanomalien des Hodens mit dem Auftreten von Spermatozoen-Autoantikörpern stellen. Es gibt nämlich Befunde, die auf immunologische Schädigungsmechanismen bei Hodendescensusstörungen hindeuten. So berichtet Haensch (1970), daß die Seren von 858 Patienten mit Fertilitätsstörungen in 48 Fällen Spermagglutinine mit einem Titer von 1:64 und höher aufwiesen. Bei diesen 48 Patienten fiel in 50 % (!) der Fälle klinisch eine Lageanomalie der Hoden auf (Hodenhochstand:5; verspäteter Descensus testis: 3; Gleithoden: 3; Kryptorchismus: 2; Hernien, Hodenbruch:7; Zustand nach Herniotomie:4).

In einer weiteren Untersuchungsserie von Schoysman (1970) waren unter 31 Patienten mit sekundärer Infertilität und erwiesener Hypo-, Oligo- oder Azoospermie 5 Patienten mit einem unilateralen Kryptorchismus. Bei allen 5 Männern lagen hohe Spermagglutinin-Titer im Samenplasma vor, bei 2 auch im Serum. Unter der Vorstellung, das antigenetisch wirksame Material auszuschalten und damit zu verhindern, daß der orthotope Hoden von den Antikörpern befallen wird, führte Schoysman bei 4 der 5 Patienten eine Semikastration der dystopen Keimdrüse durch. Danach kam es im Verlauf der nächsten 3 Jahre bei allen 4 Operierten zu einer starken Abnahme des Spermagglutinin-Titers im Serum und zu einer Normalisierung des Spermiogramms,

Sicher stellen diese Befunde keinen Beweis dafür dar, daß Infertilität beim Hodenhochstand auf einer immunologischen Schädigung des Hodengewebes beruht, aber immerhin lassen sie doch den Schluß zu, daß immunologische Reaktionen bei Hodendescensusstörungen überdurchschnittlich häufig vorkommen und als Ursache einer Infertilität nicht auszuschließen sind.

2) Autoimmunreaktionen gegen andere Bestandteile des menschlichen Hodens

Während Autoantikörper gegen Spermien des Menschen seit längerer Zeit bekannt sind, gab es bis vor kurzer Zeit keine Berichte über Autoimmunreaktionen gegen andere Bestandteile des Hodens, und auch morphologische Veränderungen am Hodengewebe durch Autoantikörper gegen Spermatozoen wurden nicht beobachtet.

Einen ersten Hinweis auf mögliche andere Autoimmunreaktionen gaben Mancini et al (1965 b). Sie berichten, daß sie bei Männern mit Prostatakarzinom, denen autologes menschliches Hodengewebe mit komplettem Adjuvans intrakutan injiziert worden war, neben Antikörpern gegen Spermien auch morphologische Hodenveränderungen im Sinne einer experimentellen allergischen Orchitis feststellen konnten.

Sind dies noch experimentelle Ergebnisse, die mit klinischen Fällen nichts gemein haben müssen, so wiegen die Beobachtungen von Wall et al (1974) schon schwerer. Sie konnten zum einen bei einem jungen Mann mit Hypogonadismus und Azoospermie mit Hilfe der indirekten Immunfluoreszenztechnik Antikörper gegen Sertoli-Zellen nachweisen. Die Hodenbiopsie zeigte unter anderem eine Reifungshemmung. Zum anderen konnten dieselben Autoren an 93 infertilen Männern in 26 % der Fälle mit der gleichen Technik Antikörper gegen Spermien, aber in immerhin 11 % der Fälle auch gegen Keimzellen nachweisen. Die Hodenbiopsien zeigten einen Reifungsstillstand, aber keine weiteren interstitiellen oder tubulären Veränderungen, auch keine entzündlichen Infiltrate. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß eine Autoimmunität gegen Keimzellen oder Sertoli-Zellen durchaus Ursache einer Hodenerkrankung sein kann, auch wenn keine Entzündungszellen im Interstitium nachzuweisen sind. Tierversuche haben das ja zum Teil bestätigt. (s. S. 46 ff).

Bereits früher konnten Isidori et al ähnliches nachweisen

(Isidori et al 1968 und 1971; Dondero und Isidori 1972). Ebenfalls mittels indirekter Immunfluoreszenztechnik fanden die Autoren bei 12 von insgesamt 48 Patienten mit Hypogonadismus und Infertilität Antikörper gegen Spermatozoen, Keimepithel, Tubuluswand und Interstitium, was sie für den Beweis der Existenz einer autoimmunen Orchitis halten. Im übrigen lagen keine hormonellen oder genetischen Störungen vor. Schließlich konnten auch Murthy et al (1976) bei einem Mann mit multiplen endokrinen Störungen zirkulierende Antikörper gegen die Basalmembran der Tubuluswand und gegen die Keimzellen feststellen. Außerdem zeigte die Hodenbiopsie lokale Destruktionen der Tubuli seminiferi mit Reduktion des Keimepithels und eine interstitielle Fibrose.

Wenngleich Tung et al (1971) sowie Johnson (1970) die Basalmembran der Tubuli als immunologische Barriere bezeichnen, die ein Eindringen von Antikörpern in den Tubulus verhindern, so läßt sich doch die Vermutung nicht beiseite schieben, daß außer Antikörpern gegen Spermien auch solche gegen Bestandteile des Tubulusapparates existieren, die durchaus in der Lage sein könnten, eine der experimentellen allergischen Orchitis ähnliche autoimmune Erkrankung beim Menschen auszulösen, auch wenn keinerlei entzündliche Infiltrate nachweisbar sind.

In diesem Zusammenhang sei noch kurz auf die Mumpsorchitis eingegangen. In 5 % der Fälle von Mumps kommt es innerhalb von 10 Tagen zur Orchitis. Ereignet sich das vor der Pubertät, so resultiert daraus relativ selten ein Schaden; tritt die Infektion hingegen während oder nach der Pubertät auf, sind bleibende Schäden am Hoden ein häufiges Bild, das sich oft erst viele Jahre oder gar Jahrzehnte nach der Infektion voll entwickelt. Die histologischen Bilder ähneln sehr denen bei der experimentellen allergischen Orchitis (Wong et al 1973). Nach einer akuten Phase mit mononukleären

Zellen und polymorphkernigen Neutrophilen sowie einer Degeneration des Keimepithels kommt es in der genannten Zeit zu einem fortschreitenden Verlust der Keimzellen und zu einer Sklerose der Tubuli. Die Ähnlichkeit der Bilder, sowie die Tatsache, daß diese Veränderungen nicht bei Kindern, also nicht vor Beginn der Spermatogenese, vorkommen, und daß man bis heute keine Viren im befallenen Hoden nachweisen konnte, stützen die These von Humphrey und White (1972). Danach soll es durch eine durch den Virusinitialschaden verursachte Resorption von Spermien zu nachfolgender Autoimmunisierung gegen den Hoden und zur Aspermatogenese kommen. Aber auch eine anfänglich virusbedingte Proteinalteration kommt als Ursache einer Autoimmunisierung in Frage, in der Weise, daß veränderte Bestandteile der Spermatozoen körperfremd erscheinen und damit antigen wirksam werden (Haensch 1970).

3) Antikörperbildung nach Hodenbiopsie

Da zu überlegen war, ob in den eigenen experimentellen Untersuchungen eine Anfangsbiopsie aus den Hoden der Versuchstiere entnommen werden sollte, stellte sich die Frage nach einer eventuell damit verbundenen Auslösung einer Immunreaktion.

1965 stellten Gordon et al auf Grund ihrer Untersuchungsergebnisse an 19 Männern unter anderem die Hypothese auf, daß es nach einer Hodenbiopsie unter Umständen zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion kommen könnte. Wortman et al (1974) stellten nach Hodenbiopsien ein vorübergehendes Auftreten von Spermatozoen-Antikörpern fest, und auch Hjort et al (1974) konnten diese innerhalb eines Zeitraums von 5 Wochen nach einer Hodenbiopsie bei 11 von 35 Männern nachweisen.

Demgegenüber ist es Ansbacher und Gangai (1975) nicht gelungen, nach einer beidseitigen Gewebeentnahme aus den Keimdrüsen von 9 oligo-bzw. azoospermischen Männern zirkulierende, spermagglutinierende oder -immobilisierende Antikörper in den Seren dieser Patienten zu beobachten. Ähnliche negative Resultate berichten Bandhauer und Marberger (1967). Es sei dazu bemerkt, daß Ansbacher und Gangai nur einen Zeitraum von 14 Tagen nach der Biopsie überblicken, und es ist nach Ansicht der gleichen Autoren durchaus möglich, daß diese Zeitspanne zu kurz gewesen sein könnte, um das Auftreten von Antikörpern zu entdecken.

Die unterschiedlichen Ergebnisse zu diskutieren, ist an dieser Stelle nicht sinnvoll; es ist jedoch festzuhalten, daß es Hinweise dafür gibt, daß Hodenbiopsien Immunreaktionen gegen Keimzellen auszulösen vermögen.

4) Mögliche Mechanismen bei der Durchbrechung der Selbst-Toleranz

Nach all den hier genannten Ergebnissen über Autoimmunreaktionen gegen Hodengewebe stellt sich nun die Frage, wie es dazu kommt, daß Lymphozyten eines Individuums gegen körpereigene Komponenten reagieren, daß also die Selbst-Toleranz des Immunsystems gegenüber körpereigenem Gewebe durchbrochen wird.

An dieser Stelle soll kurz auf die möglichen Entstehungsweisen der Selbst-Toleranz eingegangen werden. Nach der Lehrmeinung, die auf der Theorie der clonal-selection von Burnet (1959) beruht, wird diese dadurch erreicht, daß diejenigen Lymphozytenklone, die genetisch gesehen in der Lage sind, gegen körpereigenes Material zu reagieren, durch Kon-

takt mit diesen Selbst-Antigenen während der Embryonalzeit eliminiert oder irreversibel inaktiviert werden.

Diese Hypothese ist nicht unwidersprochen geblieben. So haben Wekerle et al (1974) dieser klassischen Hypothese folgendes Konzept gegenüber gestellt: Auf Grund ihrer Versuche konnten sie feststellen, daß es entgegen der Theorie von Burnet auch physiologischerweise T-Lymphozyten im Immunsystem von Tieren gibt, die darauf programmiert und prinzipiell in der Lage sind, zugängliche Selbst-Antigene zu erkennen und gegen sie zu reagieren. Daß sie das aber im Normalfall nicht tun, liegt nach Ansicht der Autoren daran, daß sie durch Hemmfaktoren im Serum dieser Tiere daran gehindert werden, die Selbst-Antigene zu erkennen. In diesen Hemmfaktoren sehen die Autoren eine tolerogene Form der Selbst-Antigene, die mit den immunogenen Formen derselben um die spezifischen Lymphozytenrezeptoren konkurrieren. Die Selbst-Toleranz gegenüber körpereigenen Komponenten würde also von der relativen Konzentration tolerogener und immunogener Formen der Selbst-Antigene in der Umgebung der rezeptortragenden Lymphozyten bestimmt werden.

Unabhängig von den tatsächlichen Entstehungsbedingungen der Selbst-Toleranz gibt es verschiedene Möglichkeiten, wie diese durchbrochen werden kann (Hoppe und Gerhartz 1965; Steffen 1968; Humphrey und White 1972; Friou 1974; Wekerle et al 1974):

a) Ursachen auf Seiten des antigenen Materials

Hier kommt vor allem der Tatsache Bedeutung zu, daß Spermatozoen und deren Vorstufen erst lange nach der Embryonalzeit auftreten, und das Immunsystem folglich keine Möglichkeit gehabt hat, eine Toleranz gegenüber diesen körpereigenen Substraten zu erwerben. Daß normalerweise keine Reaktion mit Lymphozyten eintritt, liegt an der anatomischen Abgeschlossenheit des Hodengewebes, wodurch ein Kontakt mit den immunkompetenten Zellen verhindert wird (abgekapseltes Antigen).

Unter pathologischen Bedingungen hingegen (Obstruktion der Samenableitenden Wege, Entzündung, Traumen) können Spermien in Kontakt mit dem Immunsystem treten, was dann eine Autoimmunreaktion zur Folge haben kann.

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, daß Bestandteile des Hodens durch unspezifische oder spezifische Vorgänge chemisch oder strukturell verändert werden, zum Beispiel durch Entzündung, Wärmeeinwirkung, Hormone, Adjuvans etc., und dadurch vom Immunsystem als fremd angesehen werden, was ebenfalls zu einer Immunreaktion führen kann (verändertes Antigen).

b) Ursachen auf Seiten des Immunsystems

Nach der Theorie von Burnet kann es dazu kommen, daß vorübergehend ausgeschaltete Zellpopulationen wieder aktiviert werden und autogenes Material angreifen ("forbidden clones"). Schließlich kann es auch aus anderen, unbekannten Gründen zu einer aberrierten Gamma-Globulin-Bildung durch pathologische Klone kommen.

Auch Wekerle et al (1974) formulierten etwas ähnliches. Sie nehmen an, daß es unter gewissen Umständen, zum Beispiel durch Viren oder genetische Störungen, zur Änderung der Reaktivität der Lymphozyten kommt, so daß diese durch das Tolerogen nicht blockiert, sondern sogar aktiviert werden können.

Daß Faktoren für die Entstehung von Autoimmunreaktionen gegen Hodengewebe auch auf der Ebene des Immunsystems zu suchen sind, lassen schon die Ergebnisse über die Häufigkeit von Autoantikörpern gegen Spermatozoen nach Vasoligatur erkennen. Es ist offensichtlich, daß bei weitem nicht alle Patienten solche Antikörper entwickeln. Man mag durchaus eine Praedisposition annehmen.

Zusammenfassung

Tierexperimentell besteht kein Zweifel daran, daß es unter geeigneten Versuchsbedingungen am Hoden zu einer autoimmunen Orchitis und Aspermatogenese kommen kann, die alle Bedingungen einer Autoaggressionskrankheit erfüllen.

Beim Menschen sind vor allem Autoantikörper gegen Spermatozoen festgestellt worden. Dabei wird für die agglutinierenden und immobilisierenden Antikörper angenommen, daß sie nicht zu einer Schädigung des Keimepithels führen. Diese Feststellung scheint für die zytotoxischen Antikörper jedoch nicht in vollem Umfang zu gelten.

Als auslösendes Moment für die Bildung von Spermatozoen-Antikörpern wird allgemein eine pathologische Resorption von Spermien aus den Lumina der Tubuli bzw. der ableitenden Samenwege in die Blut- und Lymphgefäße angenommen. Dies kann eintreten nach Obstruktionen der samenableitenden Wege, nach spezifischen und unspezifischen Entzündungen des Hodens und Nebenhodens und nach Hodentraumen. Aber auch Lageanomalien der Hoden sind in der Anamnese von Patienten mit Antikörpern gegen Spermien relativ häufig.

Neuere Berichte sprechen dafür, daß es pathologischerweise auch zu Antikörperbildungen gegen andere Bestandteile des Hodengewebes wie Interstitium, Basalmembran, Tubuluswand, Sertoli-Zellen und nicht zuletzt auch Keimzellen kommen kann, wodurch es teilweise zur Degeneration des Keimepithels kommt.

Insgesamt nehmen Landes und Müller (1973) in etwa 20 % aller unklaren Fälle von männlicher Infertilität immunologische Ursachen an.

Die Mechanismen der Durchbrechung der Selbst-Toleranz liegen zum einen in möglichen Veränderungen des Hodengewebes, das dadurch antigenetisch wirksam wird und in der Tatsache, daß Spermien und deren Vorstufen, die ein abgekapseltes und sich erst spät im Leben bildendes Gewebe darstellen, Zugang

zu immunkompetenten Zellen finden können. Zum anderen sind pethologische Veränderungen im Immunsystem selbst nicht auszuschließen.

C. SCHLUSSFOLGERUNGEN AUS DEN MITGETEILTEN BEFUNDEN UND PROBLEMSTELLUNG DER EIGENEN ARBEIT

Der Malescensus testis zieht als häufigste und klinisch wichtigste Komplikation eine Einschränkung der Fertilität nach sich. Diese ist bei der beidseitigen unbehandelten Hodendystopie die Regel. Aber auch die einseitige Form dieser Erkrankung geht in einer hohen Zahl der Fälle mit Infertilität oder doch Subfertilität einher, obwohl ein Hoden sich in normaler skrotaler Position befindet. An Hand histologischer Untersuchungen kann nachgewiesen werden, daß auch dieser Hoden in einem großen Prozentsatz pathologische Veränderungen aufweist. Damit ist eine Erklärung für die Störung der Fertilität bei einseitigem Hodenhochstand gegeben.

Bis vor kurzer Zeit vermuteten viele Autoren als Hauptursache der Schädigung auch des orthotopen Hodens bei einseitigem Hodenhochstand eine kongenitale Fehlanlage, die beide Hoden betrifft. Seit jedoch Hedinger (1971), Hecker et al (1972) sowie Mengel et al (1973) festgestellt haben, daß bei einer einseitigen Hodendystopie in den ersten zwei Lebensjahren in beiden Keimdrüsen eine normale Entwicklung stattfindet, die erst ab dem dritten Lebensjahr gestört wird, setzt sich mehr und mehr die Vorstellung durch, daß eine sekundäre lagebedingte Schädigung die wichtigste Ursache für die Veränderungen in der dystopen Keimdrüse darstellt. Außerdem wird vermutet, daß der retinierte Hoden einen schädlichen Einfluß auf den skrotalen Testikel ausübt.

Eine Bestätigung dieser These erbrachten klinische Untersuchungen, vor allem aber die Ergebnisse von Tierversuchen. Schon Shirai et al (1966) konnten bei Hunden mit experimentellem Kryptorchismus nachweisen, daß sowohl die dystopen als auch die orthotopen Hoden der Tiere geschädigt

waren, im Sinne einer Verminderung der Keimzellen, einer Degeneration der Tubuli und einer Verdickung der Basalmembran. Einige Jahre später führten Weißbach und Mitarbeiter (1974) die gleichen Experimente ebenfalls an Hunden durch und konnten die Resultate der Untersuchungen Shirais quantitativ verifizieren.

Der Pathomechanismus der Schädigung des orthotopen Hodens wurde jedoch von Weißbach nicht weiter untersucht. Als mögliche Mechanismen vermutet er hormonelle, autoimmune oder psychische Vorgänge.

Nun geht aus immunologischen Untersuchungen eindeutig hervor, daß es am Hoden sowohl des Tieres als auch des Menschen pathologische Veränderungen und Krankheitsbilder gibt, bei denen autoimmune, also selbstzerstörende immunologische Reaktionen als Ursache oder Folge im Spiel sind. Bei den Tierversuchen handelt es sich dabei um die experimentelle allergische Orchitis mit nachfolgender Aspermatogenese. Sie weist alle Anzeichen einer Autoaggressionskrankheit auf und kann unter verschiedensten Bedingungen erzeugt werden, so zum Beispiel auch durch thermische Schädigung nur eines Hodens. Beim Menschen sind Autoantikörper gegen Spermatozoen als Ursache einer Infertilität seit langer Zeit bekannt. Aber auch Antikörper gegen andere Bestandteile des Hodengewebes konnten nachgewiesen werden. Schließlich ist auch bei der Mumpsorchitis ein autoimmunologischer Prozeß in der Diskussion.

In der vorliegenden Arbeit soll deshalb untersucht werden, ob und inwieweit autoimmunologische Vorgänge für die pathologischen Veränderungen verantwortlich sein könnten, die bei einem experimentellen unilateralen Kryptorchismus des Hundes an dystopen und orthotopen Hoden auftreten. Als Parameter für die Beurteilung des Hodengewebes dient die Bestimmung der Spermatogonienzahl pro Tubulusquerschnitt und die

Messung des Tubulusdurchmessers.

Das Prinzip unserer Versuchsmethode, die zur Beantwortung dieser Frage gewählt worden ist, und die zugrundeliegenden Überlegungen sind folgende:

Wie allgemein bekannt ist, gibt es eine Reihe von Substanzen, die in der Lage sind, unter geeigneten Bedingungen und in entsprechender Dosierung immunologische und vor allem autoimmunologische Reaktionen bei Mensch und Tier zu unterdrücken oder doch zumindest stark abzuschwächen. Zu diesen sogenannten Immunsuppressiva gehört auch das Azathioprin (Imurek^R, Deutsche Wellcome GmbH), das in der Klinik erprobt und allgemein anerkannt ist.

In Kenntnis dieser Tatsachen haben wir in unserer Studie einer Gruppe von puberalen Hunden mit einem experimentellen unilateralen Kryptorchismus für die Dauer dieses Versuchs täglich Azathioprin verabfolgt. Eine andere Gruppe von puberalen Hunden ist für denselben Zeitraum ebenfalls einem experimentellen unilateralen Kryptorchismus unterworfen worden, jedoch ohne Behandlung mit Azathioprin. Schließlich haben wir auch noch eine Gruppe von Kontrolltieren mit normaler Lage beider Hoden beobachtet.

Sollten sich unter diesen Bedingungen bezüglich der Hodenentwicklung bei den Tieren mit einem experimentellen unilateralen Kryptorchismus, die zusätzlich mit dem Immunsuppressivum Azathioprin behandelt worden sind, bessere, d. h. weniger pathologische Ergebnisse einstellen als bei denjenigen, die diese Substanz nicht erhalten haben, so stellte das unserer Meinung nach einen mehr oder weniger bedeutenden Hinweis dafür dar, daß autoimmunologische Vorgänge tatsächlich als Ursache für die Hodenveränderungen beim experimentellen unilateralen Kryptorchismus (des Hundes) in Frage kommen.

Über die Beweiskraft dieser Versuchsanordnung wird im positiven Fall unter Berücksichtigung der hierzu vorliegenden

Literatur zu diskutieren sein, ebenso über die Bedeutung für die Kryptorchismusproblematik beim Menschen.

Durch die Einbeziehung von Kontrolltieren in unseren Versuch soll gleichzeitig die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse von Shirai et al sowie von Weißbach et al überprüft werden.

D. MEDIKAMENTÖSE IMMUNSUPPRESSION MIT DEM PURINANTAGONISTEN AZATHIOPRIN (IMUREK^R)

Anmerkung:

Um die Übersichtlichkeit der Arbeit nicht zu beeinträchtigen, erscheinen die Ausführungen über das verwendete Medikament nicht im Abschnitt "Eigene experimentelle Untersuchungen", sondern an dieser Stelle in einem eigenen Kapitel, das sich zudem inhaltlich nahtlos an die im vorangegangenen Kapitel gemachten Ausführungen anschließt und diese erläutert und ergänzt.

I. Abriß über den Ablauf der Immunreaktion

Zunächst seien einige Worte über den Ablauf der Immunreaktion erlaubt. Festzustellen ist, daß bei weitem noch nicht alle damit in Zusammenhang stehenden Fragen geklärt sind.

Neben einer unspezifischen Reaktion des Organismus auf das Zusammentreffen mit einer körperfremden Substanz, wie zum Beispiel Entzündung, Phagozytose, Bildung von Opsoninen und anderen humoralen Abwehrstoffen, ist die Immunreaktion eine spezifische Antwort mit dem Ziel der Abwehr bzw. Vernichtung des fremden Stoffes (Pichlmayr 1967). Im Mittelpunkt der spezifischen Immunabwehr steht das lymphatische System. Prinzipiell handelt es sich dabei um zwei verschiedene Zellgruppen, die jedoch eng miteinander verbunden sind. Zum einen sind das die T-Lymphozyten, die für die zellvermittelte Immunität verantwortlich sind (zelluläre Abwehr), zum anderen die B-Lymphozyten, die für die Synthese der zirkulierenden Antikörper verantwortlich sind (humorale Abwehr).

Der Ablauf der Immunreaktion (Abb. 1) läßt sich grob schematisch folgendermaßen beschreiben (Fink 1969, Resch 1976, Roitt 1977):

- 1) Antigenerkennung durch die immunologisch kompetenten Zellen; dabei scheint den Makrophagen eine wichtige Vermittlerrolle zuzukommen.
- 2) Transformation, Proliferation und Differenzierung der Immunzellen; hierbei bilden sich aus den B-Lymphozyten Plasmazellen, die in der Folge Antikörper produzieren. Aus den T-Lymphozyten entstehen als Folge der Sensibilisierung die sensibilisierten T-Zellen. Diese können in sog. zytotoxische Effektorzellen übergehen, aber auch in Kontakt mit dem entsprechenden Antigen eine Reihe von sog. Mediatoren abgeben. Dies sind lösliche Faktoren, die Wirkungen auf unspezifische Verstärkerzellen haben, z. B. auf Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten. Daneben kommt es aber auch zur Kooperation von T- und B-Zellen, wobei T-Zellen als sog. Helferzellen die B-Zellen bei der Erkennung bestimmter Antigene und bei der Antikörperproduktion unterstützen.

Gleichzeitig werden noch die sog. Memory-Zellen gebildet, die das Gedächtnis des Immunsystems bilden und dafür verantwortlich sind, daß bei erneutem Kontakt des Immunsystems mit demselben Antigen die nun erfolgende Immunantwort wesentlich schneller und intensiver einsetzt als beim ersten Antigen-Kontakt.

- 3) Reaktion der spezifischen Antikörper und/oder der zytotoxischen Effektorzellen mit der körperfremden Substanz.

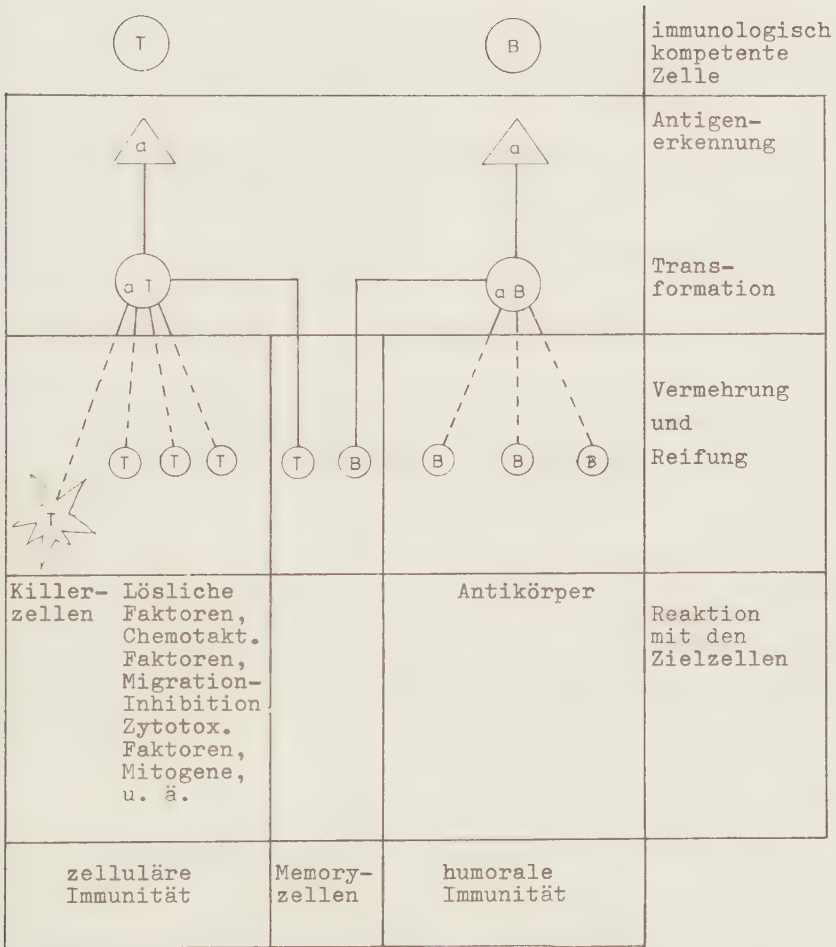


Abb. 1

Schematische Darstellung des Ablaufs der Immunreaktion
(modifiziert n. Wacker 1973)

II. Immunsuppressive Wirksamkeit des Azathioprin

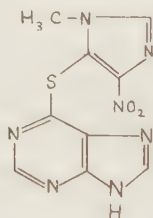
Alle Maßnahmen, die zu einer Hemmung oder Unterbrechung der Immunreaktion führen, heißen immunsuppressiv. Für die medikamentöse Immunsuppression werden gegenwärtig folgende Substanzen verwendet (Wacker 1973):

- Antimetaboliten (6-Mercaptopurin, Azathioprin, Methotrexat)
- alkylierende Substanzen (Cyclophosphamid, Ifosfamid, Chlorambucil)
- Antibiotica (Aktinomycin D)
- Kortikosteroide
- verschiedene andere Substanzen (Vinca-Alkaloide, Procarbazin)

Im folgenden soll nun speziell auf das 6-Mercaptopurin und sein Derivat, das Azathioprin, eingegangen werden.

1) Chemie

Azathioprin (6-(1-methyl-4-nitro-imidazol-5-yl)-thiopurin) hat folgende Strukturformel:



Es kann damit als ein imidazolyl-substituiertes 6-Mercaptopurin aufgefaßt werden.

2) Stoffwechsel

Azathioprin wird nach oraler Aufnahme beim Menschen im Magen-Darm-Trakt zu 88 % resorbiert; die Resorption erfolgt rasch (Deutsche Wellcome GmbH, wissenschaftl. Prospekt zu Imurek^R S. 8).

Nach Stoffwechseluntersuchungen an der Maus, beim Hund und beim Menschen von Elion et al (1961) ergibt sich, daß bei all diesen Spezies in vivo wie in vitro aus Azathioprin in einer nicht-enzymatischen Reaktion durch Sulfhydryl-Gruppen, wie z. B. Cystein oder Gluthation, 6-Mercaptopurin (6-MP) abgespalten wird. Das 6-Mercaptopurin unterliegt im Organismus einem weiteren Abbau, vor allem zu der hauptsächlich im Urin ausgeschiedenen Thioharnsäure, weiterhin zu mehreren methylierten und hydroxylierten Purinen und zu anorganischem Sulfat (Elion 1967). So finden sich nach Elion et al (1961) im 24-Stunden-Urin beim Menschen 1,3 % bis 2,4 % 6-Mercaptopurin, 13 % bis 19 % Thioharnsäure und nur 0 bis 2,25 % Azathioprin. Beim Hund waren es 0,8 % bis 3,6 % 6-Mercaptopurin, 13,7 % bis 28 % Thioharnsäure und 6,6 % bis 11,8 % Azathioprin. Die Stoffwechselverhältnisse sind also beim Menschen und beim Hund in etwa identisch.

Am Abbau von Azathioprin sind hauptsächlich die Leber und die Nieren beteiligt.

3) Biochemischer Wirkungsmechanismus

In der Absicht, das 6-Mercaptopurin vor zu schneller Methylierung und Oxidation zu schützen und eine Form zu finden, aus der die aktive Substanz in vivo möglichst langsam freigesetzt wird, ist das Azathioprin entwickelt worden, von dem, wie oben schon erwähnt, in vitro wie in vivo 6-Mercaptopurin abgespalten wird (Elion 1967). Die folgenden Ausführungen beziehen sich da-

her sowohl auf 6-Mercaptopurin als auch auf Azathioprin.

Im Zellstoffwechsel tritt 6-Mercaptopurin mit Hypoxanthin in Konkurrenz um die Inosinsäurepyrophosphorylase und wird dabei selbst in Thioinosinsäure bzw. in dessen Nukleotid umgewandelt. Dieses Nukleotid der Thioinosinsäure ist die eigentlich wirksame Substanz. Es tritt bei verschiedenen Reaktionen mit Inosinsäure in Konkurrenz und verdrängt dieses, so zum Beispiel bei der Umwandlung von Inosinsäure in Xanthylsäure bzw. in Adenylsäure. Außerdem greift es noch in den Stoffwechsel von Coenzym A und von Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) ein (Elion 1967).

Inosinsäure ist nun aber zur Bildung von Purinnukleotiden, vor allem von Guanidin, und damit zur Synthese von DNS und RNS erforderlich. 6-Mercaptopurin greift also über die Hemmung von Inosinsäure in die DNS- und RNS-Synthese ein. Daneben besteht auch noch die Hemmung von Coenzymen und vieler anderer Zellstoffwechselvorgänge.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß Azathioprin über die Umwandlung in 6-Mercaptopurin und weiter in das Nukleotid der Thioinosinsäure in die Purinnukleotidsynthese eingreift und damit all jene Zelleistungen hemmt, die in Abhängigkeit zum Purin- und Nukleinsäurestoffwechsel stehen. Dazu gehören vor allem die Teilungsfähigkeit von Zellen - also auch der rasch proliferierenden immunkompetenten Zellen, außerdem die Bildung von messenger-RNS, transfer-RNS und ribosomaler RNS (Barnikol und Vorlaender 1967; Chalmers et al 1972).

4) Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirksamkeit von Azathioprin bei der Immunsuppression

Bei der Beurteilung der Wirksamkeit von Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin hinsichtlich der Unterdrückung der Immunantwort ist zu berücksichtigen, inwieweit diese Substanzen zum

einen die humorale Sofortreaktion mit Bildung zirkulierender Antikörper und zum anderen die zellvermittelte Spätreaktion beeinflussen. Die Ergebnisse in der Literatur sind zum Teil widersprüchlich.

a) Beeinflussung der Antikörperproduktion

Schwartz et al (1958) fanden, daß es bei Kaninchen, die mit Rinderalbumin sensibilisiert worden sind, zu einer starken Unterdrückung der Produktion zirkulierender Antikörper kommt, wenn gleichzeitig 6-Mercaptopurin in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht verabfolgt wird. Es zeigte sich jedoch keine Wirkung, wenn 6-Mercaptopurin erst dann gegeben wurde, wenn die Antikörperproduktion bereits voll eingesetzt hatte. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Hitchings und Elion (1963), die feststellten, daß 6-Mercaptopurin (und andere Immunsuppressiva) die Primärantwort, d. h., die Produktion von Antikörpern nach erstmaliger Sensibilisierung des Versuchstieres, besser unterdrücken als die Sekundärantwort, d. h., die Produktion von Antikörpern nach erneuter Antigenzufuhr bei bereits sensibilisierten Tieren. Weiterhin ergab sich, daß diese Substanzen ebenfalls wenig Wirkung bei bereits eingesetzter Antikörperbildung zeigen.

Interessanterweise fand wiederum Schwartz (1967), daß es unter gewissen Umständen bei sensibilisierten Kaninchen, die mit 6-Mercaptopurin in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht für 7 Tage behandelt werden, zu einer verstärkten Antikörperbildung kommt, sowohl bei den Ig-G- als auch bei den Jg-M-Globulinen. Für diese differenten Wirkungen des 6-Mercaptopurin macht der Autor unter anderem den unterschiedlichen Zeitpunkt der Applikation von 6-Mercaptopurin im Vergleich zur Sensibilisierung verantwortlich.

Zu wieder einem anderen Ergebnis kommen Sahiar und Schwartz (1965) bei Versuchen mit Kaninchen unter 6-Mercaptopurin-

Medikation. Sie beschreiben eine Unterdrückung der Produktion von Ig-G-Antikörpern bei einem normalen Titer von Ig-M-Antikörpern. Auch diese Autoren stellen weiterhin eine ungenügende Wirkung von 6-Mercaptopurin auf die Sekundärantwort fest und folgern, daß 6-Mercaptopurin den Erwerb eines immunologischen Gedächtnisses nicht verhindern kann. Diese Ergebnisse konnten von Swanson und Schwartz (1967) bei Versuchen am Menschen bestätigt werden. Diese Autoren fanden unter Azathioprinbehandlung nur eine verzögerte oder gar keine Synthese von Ig-G-Antikörpern bei normalem Ig-M-Antikörpertiter.

Ebenfalls bei Untersuchungen am Menschen stellten Bläker et al (1966) fest, daß es bei Patienten mit malignen Neoplasien unter 6-Mercaptopurin zu einer starken Abnahme von Ig A, Ig G und Ig M gekommen war.

Borel und Schwartz (1964) schließlich erzeugten bei mit 6-Mercaptopurin behandelten Kaninchen ebenfalls eine starke Unterdrückung der Produktion humoraler Antikörper bei einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht, aber nur dann, wenn mit der 6-Mercaptopurin-Behandlung zum Zeitpunkt der Sensibilisierung und nicht erst einige Tage danach begonnen wurde.

Auch Meyer zum Büschenfelde und Freudenberg (1969) kommen bei ihren Versuchen am Kaninchen mit Azathioprin zu dem Schluß, daß diese Substanz zu einer vollständigen Unterdrückung der Bildung zirkulierender Antikörper bei der Primärreaktion führt, aber auch sie konnten die Sekundärreaktion mit Dosen, die unter der Toxizitätsgrenze lagen, nicht wesentlich beeinflussen.

Ebenso wie Meyer zum Büschenfelde und Freudenberg sahen auch Calne (1960) für 6-Mercaptopurin und Nathan et al (1961) für 6-Mercaptopurin und Azathioprin eine sehr starke Verminderung der Antikörperbildung, teilweise in Abhängigkeit von der Dosierung, von der Menge an verwendetem Antigen

und vom Zeitpunkt des Medikationsbeginns.

Im Gegensatz zu den bisher genannten Autoren konnten Brinkmeyer et al (1971) bei Versuchen an Kaninchen keine überzeugende immunsuppressive Wirkung von Azathioprin auf die Bildung zirkulierender Antikörper nachweisen.

b) Beeinflussung der zellvermittelten Immunreaktion

In der Beurteilung der Wirkung von 6-Mercaptopurin und Azathioprin auf die zellvermittelte Immunantwort ist die Meinung der Autoren wesentlich einheitlicher.

Stewart (1969) konnte zwar an Mäusen keine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit von Hauttransplantaten unter 6-Mercaptopurin-Behandlung feststellen. Er schließt daraus auf einen ungenügenden oder sogar fehlenden, hemmenden Effekt von 6-Mercaptopurin auf die zellvermittelte Immunantwort.

Demgegenüber kommen Schwartz und Dameshek (1960) zu dem Ergebnis, daß 6-Mercaptopurin durchaus zu einer Verlängerung der Überlebenszeit von Hauttransplantaten führt. Auf diese Erkenntnis aufbauend, setzte Calne (1960, 1961 a, 1961 b) 6-Mercaptopurin und Azathioprin zur Unterdrückung der Abstoßungsreaktion von Nierentransplantaten beim Hund ein und erzielte sehr gute Erfolge. Die gleichen Versuche unternahmen Zukoski et al (1963). Der Einsatz von Azathioprin bzw. von 6-Mercaptopurin ergab eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit von Hunden mit transplantierten Nieren. Die Dosierung von Azathioprin war dabei folgendermaßen gewählt: Zwei Tage lang je 10 mg/kg Körpergewicht, vier Tage 5 mg/kg Körpergewicht und ab dem

7. Tage fortlaufend 2,5 mg/kg Körpergewicht. Die Medikamente wurden jeweils oral verabfolgt.

Eine Bestätigung finden diese Ergebnisse in Arbeiten von Borel und Schwartz (1964) mit Experimenten an Kaninchen, von Swanson und Schwartz (1967) mit Untersuchungen am Menschen und von Hermann et al (1972) mit Versuchen an Ratten. All diese Autoren finden eine starke Unterdrückung der zellulären Immunreaktion durch 6-Mercaptopurin bzw. durch Azathioprin unter den verschiedensten Versuchsbedingungen.

c) Weitere Wirkungen von Azathioprin

1968 stellte Schwartz fest, daß die klinische Wirkung der Immunsuppressiva nicht immer mit einer Hemmung des immunologischen Systems parallel gehen muß.

Bereits 1962 haben Page et al im Tierversuch eine antiphlogistische Wirksamkeit von 6-Mercaptopurin feststellen können. Dies bestätigen Borel und Schwartz (1964) in weiteren Untersuchungen. Auch andere Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß 6-Mercaptopurin und Azathioprin neben der direkten immunsuppressiven auch eine antiphlogistische Wirksamkeit enthalten (Swanson und Schwartz 1967; Fischer 1970; Gerhartz 1970).

d) Vergleich von Azathioprin mit anderen Immunsuppressiva

Qualitativ sind die beiden Immunsuppressiva 6-Mercaptopurin und Azathioprin in ihren Wirkungen weitgehend identisch, wie oben gezeigt worden ist. Dagegen bestehen durchaus quantitative Unterschiede.

So berichten Nathan et al (1961) über Versuche an Mäusen, bei denen Azathioprin seine Wirkung über einen größeren Dosisbe-

reich und in größerem Abstand zur maximal tolerablen Dosis entfaltet als 6-Mercaptopurin. Diese offensichtliche Überlegenheit im Vergleich zu 6-Mercaptopurin konnte auch Calne (1961 b) bei Nierentransplantationen am Hund nachweisen. Auch Meyer zum Büschenfelde und Freudenberg (1969) billigen peroral verabreichtem Azathioprin eine größere immunsuppressive Potenz zu als gleich großen Dosen parenteral verabreichtem 6-Mercaptopurin, so daß wohl mit Recht von einem höheren chemotherapeutischen Index des Azathioprin gegenüber 6-Mercaptopurin gesprochen werden kann (Elion et al 1961).

Die Untersuchungen von Zukoski et al (1963) an Hunden zeigen, daß beide Substanzen, was die Verlängerung der Überlebensdauer nach Nierentransplantationen betrifft, anderen Immunsuppressive und Zytostatika wie Urethan, Cyclophosphamid oder Vinblastinsulfat überlegen sind.

Zusammenfassend läßt sich die immunsuppressive Wirkung von Azathioprin folgendermaßen beschreiben: Die Bildung humoraler Antikörper scheint Azathioprin im Rahmen der Primärreaktion durchaus unterdrücken zu können, die Sekundärreaktion und eine bereits angelaufene Antikörperproduktion jedoch nur unter gewissen Voraussetzungen.

Die zellvermittelte Immunantwort wird von Azathioprin in fast allen Versuchen gut supprimiert.

Daneben scheint auch noch eine direkte antiinflammatorische Wirkung von Azathioprin zu bestehen, wie sie ja auch Corticosteroiden und anderen Immunsuppressiva eigen ist.

Im Vergleich zu 6-Mercaptopurin besitzt Azathioprin einen höheren chemotherapeutischen Index.

5) Klinische Erfahrungen mit Azathioprin

Das Indikationsgebiet von Azathioprin umfaßt die Behandlung von Autoimmunerkrankungen und die medikamentöse Unterdrückung der Abstoßungsreaktion bei Organtransplantationen, vor allem der Niere.

a) Behandlung von Autoimmunerkrankungen

Bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen zählt Azathioprin neben den Corticosteroiden zu den am häufigsten verwendeten Medikamenten (Fischer 1975). Zur Definition der Autoimmun- bzw. Autoaggressionskrankheiten sei soviel gesagt, daß es sich hierbei um Erkrankungen handelt, in deren Folge Zellen, Gewebe und Organe durch Antikörper und/oder Immunzellen zerstört werden, die im Körper gebildet werden (Hartmann 1969). Inwieweit bei den folgenden Krankheiten die Autoaggression eine pathogenetische Bedeutung hat, also als primäre Ursache anzusehen ist, oder aber nur Folge der Erkrankung ist, ist bis heute nicht in allen Fällen geklärt.

- Lebererkrankungen

Vor allem für die chronisch aggressive bzw. lupoide Hepatitis werden autoimmunologische Vorgänge angenommen (Hoppe und Gerhartz 1965; Scheiffarth 1968; Hartmann 1969; Maas 1969; Danieli et al 1970). Steffen (1968) und Fischer (1975) reihen sie unter die wahrscheinlichen Autoaggressionskrankheiten ein.

Bei der Behandlung dieser Krankheit mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin, teilweise mit Corticosteroiden kombiniert, wurden gute bis sehr gute Ergebnisse erzielt (Mackay et al 1964; Danieli et al 1970; Meyer zum Büschenfelde et al 1971; Mackay 1972; Brunner et al 1973; Gjone et al 1973). Gerhartz (1970) z. B. beschreibt für Azathioprin eine Besserung der chronischen und lupoiden Hepatitis in 69 % der Fälle (n=229). Hoensch (1971) stellt sogar die Monotherapie mit Azathioprin einer Kombination dieser Substanz mit Corticosteroiden gleich.

-Nierenkrankheiten

Für verschiedene Formen der Glomerulonephritis, z. B. für die membranöse Form, werden autoimmune Mechanismen vermutet (Bläker 1970; Fischer 1975). Durch die Behandlung mit Azathioprin konnte in etwa 55 % der Fälle eine Besserung dieser Erkrankungen erzielt werden (Bläker 1970; Lagrue und Bariety 1970; Gerhartz 1970).

-Gastrointestinale Erkrankungen

Eine Autoimmungenese wird für die Colitis ulcerosa (Humphrey und White 1972; Fischer 1975) und für die Enteritis regionalis (Morbus Crohn) diskutiert (Kasper et al 1970). Bei beiden Krankheiten konnten in sonst therapieresistenten Fällen mit Azathioprin gute Resultate erreicht werden, so z. B. bei 6 Patienten mit Enteritis regionalis (Brooke et al 1969) wie auch bei 6 Patienten mit Colitis ulcerosa (Müller-Wieland und Bläker 1970).

-Primär chronische Polyarthrititis

Auch für diese relativ häufige Erkrankung werden autoimmunologische Vorgänge diskutiert (Fanconi 1966; Michot 1968; Fischer 1975). Stoeber et al (1967) erzielten in 50 % der Fälle von Still-Syndrom und juveniler rheumatoider Arthritis mit Azathioprin allein eine klinische Besserung. Barnikol und Vorlaender (1967), Klein und Kalb (1969), Mathies (1969) sowie Steinberg (1973) behandelten p.c.P.-Fälle mit Azathioprin ebenfalls erfolgreich. Nach einer Zusammenstellung von Gerhartz (1970) konnten immerhin 69 % von 213 primär chronischen Polyarthritiden mit diesem Medikament günstig beeinflusst werden.

-Kollagenerkrankungen

Auch bei Kollagenerkrankungen, zu denen nach Fischer (1975) im engeren Sinn der Lupus erythematosus acutus, die Dermatomyositis, die Periarteritis nodosa und die Sklerodermie zäh-

len, treten gehäuft Autoimmunphänomene auf (Hartmann 1969; Maas 1969; Schuppli 1970).

Azathioprin ist daher auch bei diesen Krankheiten indiziert und hat gute Erfolge aufzuweisen (Moeschlin 1971; Szejnbok et al 1971; Schumacher 1973). Moeschlin (1969) hält dieses Medikament sogar für das Mittel der Wahl bei der Behandlung der Periarteriitis nodosa und Gerhartz (1970) berichtet von 71 % gebesserten Lupus - erythematodes - Fällen (n=72).

-Blutkrankheiten

Auf diesem Gebiet fallen die idiopathische erworbene hämolytische Anämie, die thrombozytopenische Purpura (M. Werlhof) und einige Formen der Granulozytopenie unter die sicheren Autoaggressionskrankheiten (Steffen 1968; Fischer 1975).

Corley et al (1966), Sussman (1967) und Sanchez-Fayos (1970) erzielten bei diesen Erkrankungen mit Azathioprin zum Teil ausgezeichnete Resultate. Nach Nelius und Stieglitz (1972) haben sich in der Hämatologie 6-Mercaptopurin und Azathioprin durchgesetzt, wobei sich letzteres oft als wirksamer erwiesen hat.

-Augenerkrankungen

Schon Woods (1936) vermutete für die sympathische Ophthalmie eine Autoimmunogenese. Aronson et al (1964), Collins (1968) sowie Witmer (1969) unterstützen diese Hypothese, die auch von Waubke (1974) und Vogel (1974) diskutiert wird. (s. auch S. 137 ff).

Newell und Krill (1967) erzielten mit Azathioprin bei verschiedenen Uveitisformen, darunter auch bei sympathischer Ophthalmie, gute Erfolge. Thomann und Schumacher (1969) konnten bei vier Fällen von Augenerkrankungen, für die Autoimmunprozesse angenommen werden, mit Azathioprin eine Besserung erreichen.

-Weitere Erkrankungen

Es sei noch kurz ein Fall einer durch Spermagglutinine verursachten männlichen Infertilität erwähnt, den Krause und Meyhöfer (1973) mit Azathioprin erfolgreich behandeln konnten, wobei es zur Senkung des Antikörpertiters und zur Wiederherstellung der Potentia generandi gekommen war.

b) Verhinderung der Abstoßungsreaktion nach Organtransplantationen

Das zweite Indikationsgebiet für Azathioprin ist die Organtransplantation. Dabei spielt die Unterdrückung der zellulären Immunreaktionen eine äußerst wichtige Rolle.

Seit Schwartz und Dameshek (1960) mit 6-Mercaptopurin eine Verlängerung der Überlebenszeit von Hauttransplantaten am Tier erreicht, und Calne (1961 b) sowie Zukoski et al (1963) mit Azathioprin an Hunden erfolgreich Nierentransplantationen durchgeführt haben, wird dieses Immunsuppressivum heute mit gutem Erfolg auch bei Organtransplantationen am Menschen (vor allem der Niere) angewendet (Pichlmayr 1969). Hunderte von anderen Substanzen wurden geprüft, aber keine kann das Azathioprin ersetzen (Amiel 1970). So schreiben Humphrey und White (1972), ebenso wie Kaden (1973), daß Azathioprin das derzeitige Basisimmunsuppressivum bei Nieren - und anderen Organtransplantationen sei, und für Schuhmacher (1973) stellt die Kombination von Corticosteroiden und Azathioprin neben Alkylantien und Aktinomycin D die optimale Behandlung bei Organtransplantationen dar.

6) Nebenwirkungen und Toxizität von Azathioprin

Als Nebenwirkung sei die meist reversible, dosisabhängige Knochenmarksdepression mit Leukopenie, seltener Thrombozytopenie erwähnt (Corley et al 1966; Grob 1970), die für eine erhöhte Infektionsanfälligkeit unter Azathioprin-Behandlung mitverantwortlich sein kann. Hinzuzufügen ist, daß Azathioprin eine stärkere immunsuppressive als zytotoxische Wirkung aufweist (Pichlmayr 1967), und Moeschlin (1969) diese Substanz wegen der besseren Verträglichkeit bevorzugt. Insgesamt ist, gemessen an der großen Verbreitung dieses Medikaments, über gravierende Nebenwirkungen bisher nur selten berichtet worden (Freise et al 1976).

Da bei der Therapie mit Zytostatika alle Organe mit rascher Zellproliferation, wie Knochenmark, Darmepithel und auch Gonaden, besonders gefährdet sind (Keitel 1971), soll die Frage einer Beeinträchtigung der Spermiogenese unter Azathioprin kurz gestreift werden.

Meyhöfer (1973) stellte unter Cyclophosphamid und Procarbacin eine reversible Beeinträchtigung der Spermiogenese der Maus fest, und Schöning (1967) fand bei einem mit Methotrexat behandelten Mann eine reversible Teratospermie. Untersuchungen an Patienten, die Cyclophosphamid erhalten hatten, zeigten in einem hohen Prozentsatz eine Oligo- bzw. Azoospermie im Spermiogramm und Schäden des Keimepithels bis hin zum Sertoli-cell-only-Syndrom im histologischen Bild (Fairley et al 1972; Penso et al 1974).

Dagegen berichten Krause und Meyhöfer (1973) von einem Fall von männlicher Infertilität, der mit Azathioprin behandelt worden war und dadurch offenbar keinerlei Störung der Spermatogenese erlitten hatte, da die Samenzellzahl im Ejakulat nicht erniedrigt war. Untersuchungen von Patienten, die wegen einer Nierentransplantation Azathioprin erhalten hatten, ergeben ebenfalls keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fer-

tilität; die Kinder dieser Patienten waren alle normal (Fairley et al 1972). Auch die weiblichen Keimzellen scheinen von Azathioprin, im Gegensatz z. B. zu Cyclophosphamid, nicht geschädigt zu werden (Golby 1970).

Schließlich ist auch tierexperimentell eine Schädigung der Spermiogenese durch Azathioprin noch nicht nachgewiesen (Schlichting et al 1973). Dies wurde schon von Elion et al (1961) bei Langzeitversuchen mit Hunden festgestellt. Dieser Autor untersuchte neben anderen Organen auch die deszendierten Hoden dieser Tiere, die 18 Wochen lang 5 mal pro Woche 4 mg Azathioprin/kg Körpergewicht per os erhalten hatten. Er fand dabei keine Veränderungen.

Zur Frage nach der Toxizität und der maximal tolerablen Dosis von Azathioprin konnten dieselben Autoren (Elion et al 1961) folgende Ergebnisse ermitteln: Für die Maus beträgt die maximale Einzeldosis LD 50 2500 mg/kg Körpergewicht, für die Ratte 400 mg/kg per os.

Für Hunde gelten folgende Werte: Ein Hund, der 10 Einzeldosen von je 7,5 mg Azathioprin/kg Körpergewicht p. o. in 12 Tagen erhalten hatte, behielt sein Gewicht bei, die Leukozytenzahl war normal, die Erythrozytenzahl geringfügig vermindert. Ein Hund, der 10 mal 5 mg/kg Körpergewicht p. o. erhalten hatte, behielt sein Gewicht ebenfalls bei und zeigte keinerlei hämatologische Veränderungen.

In Langzeitversuchen, bei denen Hunden jeweils 1, 2 oder 4 mg Azathioprin/kg Körpergewicht p. o. 5 mal pro Woche 18 Wochen lang verabfolgt worden war, zeigten die Hunde mit 1 oder 2 mg/kg Körpergewicht eine normale Gewichtszunahme und keine hämatologischen oder sonstigen relevanten Veränderungen. Von 4 Hunden, die 4 mg/kg erhalten hatten, hatten 2 in den letzten 6 Wochen Fieber, wobei 1 Hund starb (Pneumonie). Die Gewichtsentwicklung war bei

2 Hunden verzögert. Das Knochenmark der 3 überlebenden Hunde zeigte keine Veränderungen.

Die Schlußfolgerungen hieraus sind, daß Azathioprin beim Hund für kurze Zeit bis etwa 7,5 mg/kg Körpergewicht/Tag gegeben werden kann, ohne daß lebensbedrohende Komplikationen eintreten; für längere Anwendung (über Monate) empfiehlt es sich wohl, die Grenze von 4 mg/kg Körpergewicht/Tag p. o. nicht zu überschreiten.

7) Zusammenfassung

Im Folgenden seien kurz die wichtigsten Gründe für den Einsatz von Azathioprin als Immunsuppressivum in unserem Versuch aufgeführt:

1. Azathioprin zeigt eine gute Wirkung auf die Unterdrückung sowohl der humoral als auch der zellulär vermittelten Immunantwort.
2. Azathioprin hat einen höheren chemotherapeutischen Index als 6-Mercaptopurin und offensichtlich auch geringere Nebenwirkungen.
3. Azathioprin wird in der Klinik bei Autoimmunerkrankungen und bei Organtransplantationen mit sehr gutem Erfolg eingesetzt und zählt unter den Immunsuppressiva zu den am häufigsten verwendeten Medikamenten (Fink 1969; Grob 1970; Moeschlin 1971; Steinberg et al 1972; Fischer 1975; Freise et al 1976).
4. Azathioprin besitzt gegenüber dem ebenfalls sehr wirksamen Antilymphozytenserum den Vorteil der einfacheren Anwendung (es wird per os gegeben).
5. Azathioprin zeigt keine Beeinträchtigung der Spermiogenese.

E. EIGENE EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

I. Material und Methode

Alle Versuche wurden an gesunden männlichen Schäferhundbastarden durchgeführt. Um den Versuch den Verhältnissen beim Menschen anzupassen, bei dem ja die Schädigung des Hodens im Rahmen eines Maldescensus testis schon vor der Pubertät einsetzt, wurde das Ausgangsalter der Hunde auf 8 Wochen festgesetzt. Nach Hilscher (1973) und Weißbach (1975) kann man davon ausgehen, daß die Spermatogenese beim Hund im 3. bis 4. Monat post partum beginnt, und die volle Geschlechtsreife etwa im 9. Monat erreicht ist. Damit ist gewährleistet, daß sich unsere 8 Wochen alten Hunde während des Versuchs im praepuberalen bis puberalen Alter befinden.

Die prä- und postoperative Unterbringung und Pflege der Tiere erfolgte im Tierstall des experimentellen Labors der Kinderchirurgischen Universitätsklinik München. 2 bis 4 Hunde (je nach Alter) teilten sich eine Gemeinschaftsbox. Kontrolltiere wie experimentelle Tiere erhielten die gleiche Nahrung und Wasser ad libitum. Auch die übrigen Aufzuchtbedingungen waren für alle Hunde identisch.

1) Versuchsaufbau

a) Kontrolltiere (KT)

Die Gruppe der Kontrolltiere (KT) bestand aus 5 gesunden männlichen Schäferhundbastarden, die zum Zeitpunkt des Versuchsbeginns 8 Wochen alt waren.

Verfahren wurde wie folgt:

-Nach 3 Monaten, also im Alter von 5 Monaten, Entnahme beider Hoden (Endbiopsie).

Auf eine Ausgangsbiopsie wurde verzichtet (s. S.59 f). Alle 5 Kontrolltiere überlebten den Versuch und wiesen am Anfang wie am Ende einen beiderseits normalen Hodendescensus auf.

b) Gruppe 1 der Experimentellen Tiere (ET 1; ohne Azathioprin)

Die Gruppe 1 der Experimentellen Tiere (ET 1) bestand aus 12 gesunden männlichen Schäferhundbastarden. Das Alter der Hunde betrug bei Versuchsbeginn 8 Wochen. Alle Tiere wiesen einen beidseits normalen Hodendescensus auf.

Es wurde folgendermaßen vorgegangen:

- Verlagerung des rechten Hodens in die Bauchhöhle im Alter von 8 Wochen;
- nach 3 Monaten Versuchsdauer Kastration der Tiere (Endbiopsie).

Auch bei diesen Hunden wurde von einer Ausgangsbiopsie Abstand genommen. Alle Tiere überlebten den Versuch, so daß für die histologische Auswertung 12 Hodenpaare (orthotoper und dystoper Hoden) zur Verfügung standen.

c) Gruppe 2 der Experimentellen Tiere (ET 2; mit Azathioprin)

Die Gruppe 2 der Experimentellen Tiere (ET 2) umfaßte 27 gesunde männliche Schäferhundbastarde. Das Alter dieser Hunde betrug bei Versuchsbeginn ebenfalls 8 Wochen. Alle Hunde wiesen einen normalen beidseitigen Hodendescensus auf.

Es wurde folgendermaßen vorgegangen:

- Verlagerung des rechten Hodens in die Bauchhöhle im Alter von 8 Wochen;
- zusätzlich erhielten alle 27 Hunde dieser Gruppe für die Dauer des Versuchs (3 Monate) täglich Azathioprin verabreicht, beginnend mit dem Tag der Operation (Dosierung s. S. 92);
- nach 3 Monaten, also im Alter von 5 Monaten, Kastration der Tiere (Endbiopsie).

Wie bei den anderen Tieren wurde auch hier auf eine Ausgangsbiopsie aus den vorgenannten Gründen verzichtet.

Von den 27 Hunden starben während des Versuchs 4 Tiere. Wie die Sektion ergab, war die Todesursache in allen vier Fällen eine Pneumonie. Der Tod trat zwischen 6 und 8 Wochen nach Beginn des Versuchs ein. Als Ursache für die Pneumonie darf wohl eine erhöhte Infektionsanfälligkeit der unter Azathioprin stehenden Tiere angenommen werden. Außerdem war bei 3 weiteren Hunden ein vorübergehender Gewichtsverlust zu verzeichnen, der nach ca. 4 Wochen auftrat, aber nach ein bis zwei Wochen ohne Absetzen der Azathioprin-Medikation verschwand. Die weitere Gewichtsentwicklung dieser Hunde war normal.

Insgesamt standen für die histologische Auswertung am Ende des Versuchs 23 Hunde mit ihren jeweils orthotopen und dys-
topen Hoden zur Verfügung.

2) Versuchsablauf

a) Narkose

Die Verlagerung des Hodens sowie die Kastration wurden bei allen Hunden in Vollnarkose durchgeführt. Zur Einleitung

der Narkose benutzten wir Thiopental-Natrium (Trapanal^R; Byk Gulden), das in Form einer 5 %igen Lösung intravenös injiziert wurde, bis eine ausreichende Narkosetiefe erreicht war. Anschließend erfolgte eine Intubation, und die Tiere atmeten spontan ein Lachgas-Sauerstoff-Gemisch im Verhältnis 4:1 unter zusätzlicher Zufuhr von Halothan (Fluothane^R; ICI-Pharma) in einer Konzentration von 0,5 - 2,0 Vol.-%. Durch diese Anordnung war eine ausreichende Steuerbarkeit der Narkose gewährleistet. Die Narkosetiefe wurde durch Beobachtung der Atmung und der Herzfrequenz kontrolliert.

b) Operationstechnik

aa) Herstellung des einseitigen Kryptorchismus

Nach einem pararektalen Hautschnitt und Spalten der Externus-Aponeurose wurde der Funiculus spermaticus im Leistenkanal aufgesucht und dargestellt. Der Hoden wurde aus dem Skrotum stumpf herausgelöst und mit dem Samenstrang nach cranial mobilisiert. Dieser wurde bis zum Peritoneum heran präpariert. Nach Eröffnen des Peritoneums wurde der Hoden in die Bauchhöhle verlagert und mit Gewebekleber (Ethicon Bucrylat^R; Ethicon Hamburg) an der lateralen Bauchwand fixiert. Bei der Verlagerung des Hodens wurde besonders darauf geachtet, die ernährenden Gefäße und den Ductus deferens nicht zu torquieren.

Anschließend wurde das Peritoneum mit fortlaufender atraumatischer Catgut-Naht 4 x 0 verschlossen. Anheften des M. obliquus abdominis internus an das Leistenband und Verschluss der Externusaponeurose durch Einzelknopfnähte (Seide 3 x 0) mit anschließendem schichtenweisen Wundverschluss beendeten den Eingriff.

bb) Kastration

Nach dreimonatiger Versuchsdauer wurden bei allen Hunden einschließlich der Kontrolltiere jeweils beide Hoden entfernt (Kastration).

Bei der Entfernung der orthotopen Keimdrüsen wurde wie folgt vorgegangen: Nach Inzision des Skrotums und Herauslösen des Hodens wurde der Samenstrang nahe dem Hoden doppelt ligiert und dieser abgesetzt. Die Skrotalhaut wurde mit Einzelknopfnähten verschlossen.

Bei den experimentellen Tieren der Gruppe 1 und 2 (ET 1 und ET 2) wurden auch die dystopen Keimdrüsen entfernt. Dabei gingen wir folgendermaßen vor: Nach medianer Unterbauchlaparotomie wurde der dystope Hoden an der lateralen Bauchwand aufgesucht und stumpf von der Fixationsstelle abgelöst. Teilweise war der Hoden mit Teilen des großen Netzes verklebt; diese wurden dann ebenfalls stumpf abgelöst. Die Vasa spermatica und der Ductus deferens wurden nahe dem Hoden doppelt unterbunden und dieser abgesetzt. Im Anschluß erfolgte Naht des Peritoneums und schichtweiser Wundverschluß.

c) Dauer des Versuchs

Der experimentelle unilaterale Kryptorchismus wurde bei Gruppe 1 und 2 der experimentellen Tiere im Alter von 8 Wochen erzeugt und 3 Monate lang belassen. Im Alter von 5 Monaten erfolgte bei diesen Tieren sowie bei den Kontrolltieren die Kastration. Die Gruppe 2 der experimentellen Tiere erhielt außerdem während dieser 3 Monate täglich Azathioprin.

d) Azathioprin-Applikation

Bezüglich allgemeiner und spezieller Fragen über die Chemie, den Stoffwechsel und die Wirkungsweise des Azathioprins, sowie über seine Wirksamkeit bei der Immunsuppression, über klinische Erfahrungen mit Azathioprin und über die Nebenwirkungen und die Toxizität wird auf S. 69 ff. verwiesen.

In Kenntnis der Ergebnisse von Langzeitversuchen, wie sie Elion et al (1961), Calne (1961 b) sowie Zukoski et al (1963) an Hunden mit Azathioprin unternommen hatten, und auf Grund eigener Vorversuche legten wir das Dosierungsschema für die Medikation von Azathioprin bei Gruppe 2 der Experimentellen Tiere (ET 2) wie folgt fest:

- Im ersten Monat des Versuchs erhielten die Tiere eine tägliche Dosis von 6 mg Azathioprin/kg Körpergewicht. Damit war eine gute immunsuppressive Wirkung gesichert.
- Im 2. und 3. Monat wurde die tägliche Dosis auf 2 mg/kg Körpergewicht reduziert, vor allem, um der Gefahr der erhöhten Infektionsanfälligkeit zu begegnen.

Die errechnete Dosis an Azathioprin wurde den Hunden, beginnend mit dem Tag der Operation und endend am Tage der Kastration, täglich zur gleichen Zeit als einmalige Gabe in Form von Tabletten oral verabreicht.

Die Tiere wurden wöchentlich einmal gewogen, um die Höhe der Azathioprin-Medikation dem erreichten Gewicht anzupassen. Da die Tiere laufend zunahmen, und außerdem die kleinstmögliche Teilmenge an Azathioprin 12,5 mg betrug, lag die tatsächliche Dosis je kg Körpergewicht und Tag zwischen 5 und 7 mg bzw. 1,5 und 2,5 mg. Im Mittel wurde aber die oben genannte Dosierung von 6 bzw. 2 mg Azathioprin je kg Körpergewicht und Tag eingehalten.

3) Untersuchungstechnik und Auswertung

Zur Beurteilung der Hodengewebsveränderungen bei Hunden, die 3 Monate lang den Bedingungen eines experimentellen unilateralen Kryptorchismus mit und ohne Azethioprin-Behandlung unterworfen waren, wurden quantitative histometrische Untersuchungen vorgenommen.

a) Herstellung der histologischen Präparate⁺

aa) Anfertigung der Schnitte

Von den durch die Kastration gewonnenen Keimdrüsen aller Hunde wurden der Nebenhoden und die Hodenhüllen losgelöst. Aus dem so präparierten Hoden wurde senkrecht zur Längsachse eine etwa 5 mm dicke Scheibe herausgeschnitten.

Dieses Hodenmaterial wurde in Karnowsky-Lösung gegeben und etwa 6 Stunden durchfixiert. Die Lösung wurde verwendet, da sie für eine zusätzliche elektronenmikroskopische Auswertung der Präparate sehr gut geeignet ist.

Über Nacht wurde das Material dann in eine Phosphat-Puffer-Lösung gegeben.

In der aufsteigenden Alkoholreihe (70 %, 80 %, 90 %, 96 %, absoluter Alkohol) wurden die Gewebstückchen dehydriert, danach etwa 6 Stunden in Benzoesäuremethylester und anschließend 3 - 12 Minuten in Benzol gegeben. Die Einbettung erfolgte in Paraffin bei einer Temperatur von 60 ° C.

Mit dem Mikrotom wurden schließlich Schnitte mit einer Dicke von 7 bzw. 4 µ angefertigt. Diese wurden auf mit Eiweißglycerin-Lösung vorbehandelte Objektträger aufgezogen und über Nacht bei 38 ° C getrocknet.

⁺) Die histolog. Präp. wurden im Institut für Histologie und expt. Biologie (Dir.: Prof. Dr. R. Wetzstein) der Universität München angefertigt.

bb) Färbung der Schnitte für die Lichtmikroskopie

Es kamen zwei verschiedene Färbemethoden, jeweils in Anlehnung an Romeis (1967), zur Anwendung.

- Goldner-Färbung:

Die auf Objektträger aufgezogenen 7 μ dicken Schnitte wurden in 2 Xylol-Bädern entparaffiniert und nach Durchschreiten der absteigenden Alkoholreihe (absoluter Alkohol, 96 %, 99 %, 80 %, 70 %) in Aqua dest. gewässert.

Dann wurden sie mit Säurefuchsin-Ponceau-Lösung 4 Minuten gefärbt, der überschüssige Farbstoff mit 1 %iger Essigsäure abgespült. Die Präparate wurden anschließend mit Phosphor-Wolfram-Säure Orange bis zum Entfärben der Bindegewebsfasern behandelt und wiederum in 1 %iger Essigsäure gespült. Nach 3-maligem Eintauchen in Lichtgrün-Lösung und Abspülen mit 1 %iger Essigsäure war der Färbevorgang abgeschlossen.

Nach 3 Bädern in absolutem Alkohol und 3 Bädern in Xylol wurden die Schnitte mit DePeX Mounting Medium (Fa. Gurr Ltd., London) eingedeckt.

- Toluidinblau-Färbung:

Entparaffinieren, absteigende Alkoholreihe und Wässern in Aqua dest. erfolgten wie oben angegeben.

Ein aus 1 g Toluidinblau, 2,5 g Na-tetraborat und Aqua dest. ad 100 bereitetes und filtrierte Farbstoffkonzentrat wurde mit Wasser im Verhältnis 1:3 verdünnt. Mit dieser Lösung wurden die 4 μ dicken Schnitte überschichtet und auf eine 60 ° C heiße Platte gelegt. Der überschüssige Farbstoff wurde mit Aqua dest. abgespült.

Das weitere Vorgehen bestand im Durchlaufen der aufsteigenden Alkoholreihe, zweier Xylol-Bäder und Einbetten in DePeX Mounting Medium.

b) Histometrische Auswertung

Um einer subjektiven Beurteilung der Hodenveränderungen weitgehend aus dem Weg zu gehen, haben wir versucht, durch die Bestimmung des Tubulusdurchmessers und der Anzahl der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt quantitative Parameter aufzustellen. Dieses Vorgehen gestattet eine statistische Auswertung und ermöglicht es, mit einer vorgegebenen Grenzwahrscheinlichkeit Aussagen darüber zu machen, inwieweit zufällige oder statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der feingeweblichen Hodenveränderungen zwischen den 3 Tiergruppen bestehen.

Tubulusdurchmesser und Spermatogonienzahl/Tubulusquerschnitt wurden deshalb zur Beurteilung der Hodenveränderungen herangezogen, weil diese die wichtigsten Parameter der Hodenentwicklung auch beim Menschen darstellen (Salle et al 1968; Hedinger 1971; Hösli 1971; Hecker et al 1972; Städtler und Mäusle 1972; Mengel und Moritz 1974). Auch Weißbach (1975) bestimmte in seinen Tierversuchen den Tubulusdurchmesser.

aa) Bestimmung des Tubulusdurchmessers

Zur Ausschaltung möglicher Fehlerquellen wurden bei der Bestimmung des Tubulusdurchmessers nur kreisrunde Tubulusquerschnitte berücksichtigt, unter der Annahme, daß solche ausschließlich bei orthograd angeschnittenen Tubuli angetroffen werden. Als Tubulusdurchmesser gilt in unseren Untersuchungen der Abstand zwischen zwei gegenüberliegenden Punkten, die auf der Grenze Basalmembran-Interstitium liegen. Für die Bestimmung dieser Grenze waren die nach Goldner gefärbten Schnitte hervorragend geeignet, so daß diese bei der Messung des Tubulusdurchmessers ausschließlich Verwendung fanden.

Die Messung erfolgte mit einem Projektionsmikroskop der Fa. Leitz (Mikro Promar) und einer dazugehörigen Spiegeloptik.

Das vergrößerte Bild des im Strahlengang liegenden Präparates wurde auf eine völlig ebene, weiße Arbeitsplatte geworfen. Mittels eines Präzisionslineals wurde der Durchmesser nach obigen Kriterien bestimmt. Die Eichung der Apparatur sowie die Justierung derselben zur Ausschaltung eventueller Verzerrungen erfolgte mit Hilfe eines Objektmikrometers der Fa. Leitz. Die Messgenauigkeit einer Einzelmessung betrug dabei $\pm 1,5 \mu$, die Gesamtvergrößerung 1:334.

In vorausgehenden Untersuchungen fand sich bei der Bestimmung von 25 und 50 Tubulusradien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den entsprechenden Mittelwerten. Aus diesem Grunde wurden pro Hoden 25 Tubuli von einem Untersucher ausgemessen. Dabei wurde das Präparat zeilenförmig nach geeigneten Tubulusquerschnitten abgesucht. Meist reichte ein Gewebeschnitt aus, ansonsten wurde ein weiterer Schnitt ausgewählt, der in einer anderen Ebene als der erste lag.

Die erhaltenen Werte wurden in Tabellen eingetragen, und nach Umrechnung mit dem Eichfaktor das arithmetische Mittel aus den 25 Messungen gebildet.

bb) Zählung der Spermatogonien

In Anlehnung an das Vorgehen bei der histometrischen Untersuchung menschlicher Hoden führten wir auch bei den Hundehoden eine Zählung der Spermatogonien durch.

Nun gibt es nach Hilscher (1973) 3 verschiedene Typen von Spermatogonien, nämlich A-Spermatogonien, Intermediärspermatogonien sowie B-Spermatogonien. Bei den A-Spermatogonien werden weiter A_1 bis A_4 -Spermatogonien unterschieden, die durch mitotische Teilungen aufeinander folgen. Es existieren je-

doch auch andere Einteilungen, und die Übergänge von einer Generation zur anderen sind durchaus nicht geklärt (Bustos-Obregon et al 1975). Auch beim Menschen ist die Zahl der Spermatogoniengenerationen noch nicht vollends geklärt (Tonutti et al 1960).

Unabhängig davon steht jedoch fest, daß in der ersten, der Basalmembran anliegenden Zellschicht ausschließlich Spermatogonien, gleich welcher Generation, liegen. In der 2. Schicht findet man nur Spermatozyten I. Ordnung (Weißbach 1975). Die weiteren Schichten sind in diesem Zusammenhang nicht von Interesse. Auf jeden Fall gilt diese Schichteneinteilung für alle Stadien des Spermatogenesezyklus.

Für die Differenzierung der Spermatogonien in den histologischen Präparaten wurden von uns folgende Kriterien aufgestellt:

- Die Zellen liegen ausschließlich in einer der Basalmembran unmittelbar anliegenden Schicht;
- im Gegensatz zu den Sertoli-Zellen, die einen Kern mit länglich-eckiger oder ellipsoider Form besitzen, der in seinem größten Durchmesser senkrecht zur Basalmembran orientiert ist, weist der Kern der Spermatogonien eine kugelige bis ovale Form auf.

Die Bestimmung der so definierten Spermatogonien erfolgte ausschließlich an Toluidinblau-gefärbten Schnitten mit einer Schnittdicke von 4 μ . Diese erwiesen sich für die Differenzierung der Spermatogonien in Vergleich zu Präparaten mit anderen Färbungen (Hämatoxylin-Eosin, Goldner, van Gieson) und anderen Schnittdicken als die geeignetsten. Verwendung fanden, wie schon bei der Bestimmung des Tubulusdurchmessers, nur kreisrunde, orthograd getroffene Hodenkanälchen.

Die Zählung erfolgte an einem Mikroskop der Fa. Leitz (Ortholux II) bei einer Vergrößerung von 1:400.

Nach Städtler und Mäusle (1972) sind 30 Tubulusquerschnitte repräsentativ für das ganze Organ. Um jedoch die im Vergleich zur

Bestimmung des Tubulusdurchmessers etwas größere Unsicherheit bei der Ermittlung des wahren Spermatogoniengehalts/Tubulusquerschnitt auszugleichen, zählten wir 50 Tubuli je Hoden aus. Es wurden jeweils 2 - 3 Schnitte aus verschiedenen Ebenen zeilenförmig nach geeigneten Tubuli durchgemustert.

Die so erhaltenen Werte wurden in Tabellen eingetragen, und das arithmetische Mittel aus den 50 Einzelbestimmungen gebildet.

c) Statistische Auswertung

Alle erforderlichen Rechnungen wurden mit Hilfe eines programmierbaren Rechners (Texas Instruments SR 56) ausgeführt.

Für die einzelnen Tiere bzw. die 3 Tiergruppen (KT, ET 1, ET 2) wurden jeweils die Mittelwerte (arithmetisches Mittel), die dazugehörigen Varianzen und die Standardabweichung der Einzelwerte und der Mittelwerte errechnet.

Für den Vergleich zwischen den Kontrolltieren, Gruppe 1 der experimentellen Tiere und Gruppe 2 der experimentellen Tiere wurde der t-Test nach Student für unverbundene Stichproben angewandt (Überla 1974).

Die Voraussetzungen für die Anwendung des t-Tests sind:

- zwei Reihen von Messdaten an verschiedenen Objekten;
- die beobachteten Verteilungen dürfen nicht extrem ungewöhnlich sein;
- die Varianzen beider Gruppen dürfen nicht statistisch signifikant voneinander verschieden sein.

Die Prüfgröße t beim t-Test für unverbundene Stichproben errechnet sich nach folgender Formel:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{SAQ_1 + SAQ_2}} \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2} (n_1 + n_2 - 2)}$$

$\bar{x}_1, \bar{x}_2$: Mittelwerte der beiden Gruppen

n_1, n_2 : Stichprobenumfang der beiden Gruppen

SAQ_1, SAQ_2 : Summe der Abweichungsquadrate in beiden Gruppen

Für den Vergleich zwischen rechten und linken Hoden innerhalb einer Gruppe kam der t-Test nach Student für verbundene Stichproben zur Anwendung (Überla 1974).

Die Voraussetzungen für diese Form des t-Tests sind:

- Zwei Reihen von Messdaten an denselben Objekten;
- die Verteilung der Differenzen entspricht ungefähr einer Normalverteilung.

Dabei werden die Differenzen zwischen den Meßwerten des gleichen Paares gebildet und das Prüfmaß t nach folgender Formel bestimmt:

$$t = \frac{\bar{d}}{s_d} \cdot \sqrt{n}$$

$\bar{d}$: Mittelwert der Differenzen d

n : Stichprobenumfang der Paare

s_d : Standardabweichung der Differenzen d

Bei beiden Tests wurden die errechneten Werte der Prüfgröße t mit den tabellierten kritischen Werten der t -Verteilung bei einer statistischen Sicherheit von 99 % ($p = 0,01$) verglichen. Dabei wurde die Prüfung immer zweiseitig vorgenommen.

Bei den Fällen, bei denen die Voraussetzungen für den t -Test, die mit Hilfe des F -Tests geprüft wurden, nicht gegeben waren, wurde der U -Test von Wilcoxon, Mann und Whitney angewendet. Auch hier erfolgte eine beidseitige Prüfung mit einer statistischen Sicherheit von 99 % ($p = 0,01$).

II. Ergebnisse der Untersuchungen

1) Tubulusdurchmesser (Tab. 4 - 6, Abb. 2)

a) Kontrolltiere (KT) (Tab. 4)

Von allen 5 Kontrolltieren konnten am Ende des Versuchs verwertbare Ergebnisse erzielt werden.

Die Tubulusdurchmesser der einzelnen Tiere im Alter von 5 Monaten schwanken zwischen $90,7 \mu$ (KT 1) und $139,8 \mu$ (KT 2).

Der mittlere Tubulusdurchmesser der linken Hoden beträgt $127,3 \mu$, der der rechten Hoden $124,0 \mu$.

Da rechte und linke Hoden keinen statistisch signifikanten

Unterschied aufweisen, wird der gemeinsame Mittelwert für rechte und linke Hoden aller 5 Kontrolltiere errechnet. Er beträgt 125,7 μ .

b) Gruppe 1 der Experimentellen Tiere (ET 1; ohne Azathioprin)

(Tab. 5)

Von allen 12 Tieren dieser Gruppe konnten am Ende der 3-monatigen Kryptorchismusperiode verwertbare Ergebnisse erzielt werden.

Die Tubulusdurchmesser der orthotopen Hoden liegen bei den einzelnen Tieren zwischen 66,0 μ (ET 1 - 30) und 122,3 μ (ET 1 - 26). Der gemeinsame Mittelwert beträgt 93,7 μ .

Die Tubulusdurchmesser der dystopen Hoden liegen zwischen 52,3 μ (ET 1 - 24) und 91,6 μ (ET 1 - 34). Der gemeinsame Mittelwert für die dystopen Hoden beträgt 70,2 μ .

c) Gruppe 2 der Experimentellen Tiere (ET 2; mit Azathioprin)

(Tab. 6)

Von den 27 anfangs im Versuch stehenden Tieren dieser Gruppe überlebten nur 23 die 3-monatige Kryptorchismusperiode und Azathioprin-Medikation. Von diesen 23 Hunden konnte in allen Fällen ein verwertbares Ergebnis erzielt werden.

Bei den orthotopen Hoden liegen die Werte des Tubulusdurchmessers der einzelnen Tiere zwischen 64,1 μ (ET 2 - 2) und 170,9 μ (ET 2 - 18). Der gemeinsame Mittelwert der orthotopen Hoden errechnet sich zu 97,2 μ .

Bei den dystopen Hoden liegen die Werte des Tubulusdurchmessers der einzelnen Tiere zwischen 56,0 μ (ET 2 - 2) und 118,1 μ (ET 2 - 18). Der gemeinsame Mittelwert errechnet sich hier zu 76,7 μ .

d) Statistische Auswertungaa) Orthotope Hoden (Abb. 2)

Die Tubulusdurchmesser von 6 der 12 orthotopen Hoden der Gruppe 1 der experimentellen Tiere (ET 1; ohne Azathioprin) liegen signifikant unter dem gemeinsamen Mittelwert der Kontrolltiere. 6 orthotope Hoden unterscheiden sich dagegen nicht signifikant von den Kontrolltieren (ET 1 - 22, ET 1 - 24, ET 1 - 26, ET 1 - 29, ET 1 - 34, ET 1 - 35). Insgesamt liegt jedoch der gemeinsame Mittelwert der orthotopen Hoden der Gruppe 1 der experimentellen Tiere ($93,7 \mu$) statistisch signifikant unter dem der Kontrolltiere ($125,7 \mu$). Das Wachstumsdefizit beträgt 25,5 % ($p = 0,01$).

Bei Gruppe 2 der experimentellen Tiere (ET 2; mit Azathioprin) liegen 15 der 23 orthotopen Hoden signifikant unter dem gemeinsamen Mittelwert der Kontrolltiere. Damit weist der gemeinsame Mittelwert der orthotopen Hoden der Gruppe 2 der experimentellen Tiere ($97,2 \mu$) gegenüber dem der Kontrolltiere ($125,7 \mu$) ein rechnerisches Wachstumsdefizit von 22,7 % auf, das jedoch auf dem 99 %-Niveau bei den gegebenen Fallzahlen statistisch nicht mehr signifikant ist.

Zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 der experimentellen Tiere besteht bei den orthotopen Hoden kein statistisch signifikanter Unterschied. Der Mittelwert aller orthotopen Hoden der Gruppe 2 ist nur um 3,7 % größer als derjenige der Gruppe 1.

bb) Dystope Hoden (Abb. 2)

Bei Gruppe 1 der experimentellen Tiere (ET 1; ohne Azathioprin) liegen die Tubulusdurchmesser aller 12 dystopen Hoden signifikant unter dem gemeinsamen Mittelwert der Kontrolltiere. Insgesamt

liegt der gemeinsame Mittelwert der dystopen Hoden der Gruppe 1 der experimentellen Tiere ($70,2 \mu$) statistisch signifikant unter dem der Kontrolltiere ($125,7 \mu$). Das Wachstumsdefizit beträgt $44,2 \%$ ($p = 0,01$).

Bei Gruppe 2 der experimentellen Tiere (ET 2; mit Azathioprin) liegen die Tubulusdurchmesser von 22 der 23 dystopen Hoden signifikant unter dem durchschnittlichen Wert der Kontrolltiere. Ein dystoper Hoden (ET 2 - 18) unterscheidet sich mit einem Tubulusdurchmesser von $118,1 \mu$ nicht signifikant von den Kontrolltieren. Insgesamt liegt der gemeinsame Mittelwert der dystopen Hoden der Gruppe 2 der experimentellen Tiere ($76,7 \mu$) statistisch signifikant unter dem der Kontrolltiere ($125,7 \mu$). Das Wachstumsdefizit beträgt hier $39,0 \%$ ($p = 0,01$).

Zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 der experimentellen Tiere besteht bei den dystopen Hoden kein statistisch signifikanter Unterschied. Der Mittelwert aller dystopen Hoden der Gruppe 2 der experimentellen Tiere ($76,7 \mu$) ist nur um $9,3 \%$ größer als derjenige der Gruppe 1 ($70,2 \mu$).

cc) Vergleich orthotoper - dystoper Hoden (Abb. 2)

In Gruppe 1 der experimentellen Tiere betragen die Differenzen der Tubulusdurchmesser zwischen orthotopen und dystopen Hoden bei den einzelnen Tieren minimal $7,0 \mu$ (ET 1 - 30) und maximal $48,0 \mu$ (ET 1 - 24). Insgesamt besteht zwischen dem mittleren Tubulusdurchmesser der orthotopen ($93,7 \mu$) und dem der dystopen Hoden ($70,2 \mu$) ein statistisch signifikanter Unterschied. Das Wachstumsdefizit beträgt $25,1 \%$ ($p = 0,01$).

In Gruppe 2 der experimentellen Tiere betragen die Differenzen des Tubulusdurchmessers zwischen orthotopen und dystopen Hoden bei den einzelnen Tieren minimal $2,8 \mu$ (ET 2 - 46) und maximal $52,8 \mu$ (ET 2 - 18). Insgesamt besteht zwischen den mittleren Tubulusdurchmessern der orthotopen ($97,2 \mu$) und der dystopen

Hoden (76,7 μ) ein statistisch signifikanter Unterschied. Das Wachstumsdefizit beträgt hier 21,1 % ($p = 0,01$).

Zusammenfassung (Abb. 2)

Bei Gruppe 1 der experimentellen Tiere (ET 1; ohne Azathioprin) besteht nach 3-monatigem unilateralem Kryptorchismus bezüglich des mittleren Tubulusdurchmessers ein statistisch signifikantes Wachstumsdefizit der dystopen Hoden gegenüber den orthotopen Hoden von 25,1 % und gegenüber den Hoden der Kontrolltiere von 44,2 %. Der mittlere Tubulusdurchmesser der orthotopen Hoden weist gegenüber dem der Kontrolltiere ein signifikantes Wachstumsdefizit von 25,5 % auf ($p = 0,01$).

Bei Gruppe 2 der experimentellen Tiere (ET 2; mit Azathioprin) besteht nach dem gleichen Versuch mit zusätzlicher Azathioprin-Medikation bezüglich des mittleren Tubulusdurchmessers ein statistisch signifikantes Wachstumsdefizit der dystopen Hoden gegenüber den orthotopen Hoden von 21,1 % und gegenüber den Hoden der Kontrolltiere von 39,0 %. Dagegen weist der mittlere Tubulusdurchmesser der orthotopen Hoden gegenüber dem der Kontrolltiere keinen signifikanten Unterschied auf.

Tier-Nr.	linker Hoden	rechter Hoden
KT 1	114,1	90,7
KT 2	134,2	139,8
KT 3	129,2	128,3
KT 4	134,9	136,2
KT 5	124,2	125,2
$\bar{x}$	127,3	124,0
gemeinsamer Mittelwert aller Kontrolltierhoden	125,7	

Tabelle 4

Tubulusdurchmesser der linken und rechten Hoden der Kontrolltiere (KT) in μ

Tier-Nr.	orthotoper Hoden	dystoper Hoden
ET 1-0	79,8	62,8
ET 1-22	105,2	83,2
ET 1-24	100,3	52,3
ET 1-26	122,3	91,4
ET 1-29	109,3	81,0
ET 1-30	66,0	59,0
ET 1-33	92,8	64,8
ET 1-34	111,4	91,6
ET 1-35	114,8	84,1
ET 1-51	71,4	56,0
ET 1-54	76,0	59,2
ET 1-56	74,9	56,8
$\bar{x}$	93,7	70,2

Tabelle 5

Tubulusdurchmesser der orthotopen und dystopen Hoden der Gruppe 1 der Experimentellen Tiere (ET1) in μ

Tier-Nr.	orthotoper Hoden	dystoper Hoden
ET 2-2	64,1	56,0
ET 2-4	88,9	80,2
ET 2-5	77,8	65,8
ET 2-6	93,6	65,3
ET 2-7	103,7	91,6
ET 2-8	114,5	94,2
ET 2-9	93,8	65,0
ET 2-11	117,5	86,5
ET 2-12	88,2	70,7
ET 2-15	85,4	60,0
ET 2-17	132,6	90,5
ET 2-18	170,9	118,1
ET 2-19	98,8	72,0
ET 2-20	85,5	67,3
ET 2-41	121,3	95,0
ET 2-42	94,9	85,1
ET 2-43	83,8	77,3
ET 2-44	111,7	79,4
ET 2-45	95,1	83,0
ET 2-46	70,2	67,4
ET 2-47	71,2	61,7
ET 2-48	77,6	58,4
ET 2-50	93,5	73,7
$\bar{x}$	97,2	76,7

Tabelle 6

Tubulusdurchmesser der orthotopen und dystopen Hoden der Gruppe 2 der Experimentellen Tiere (ET 2) in μ

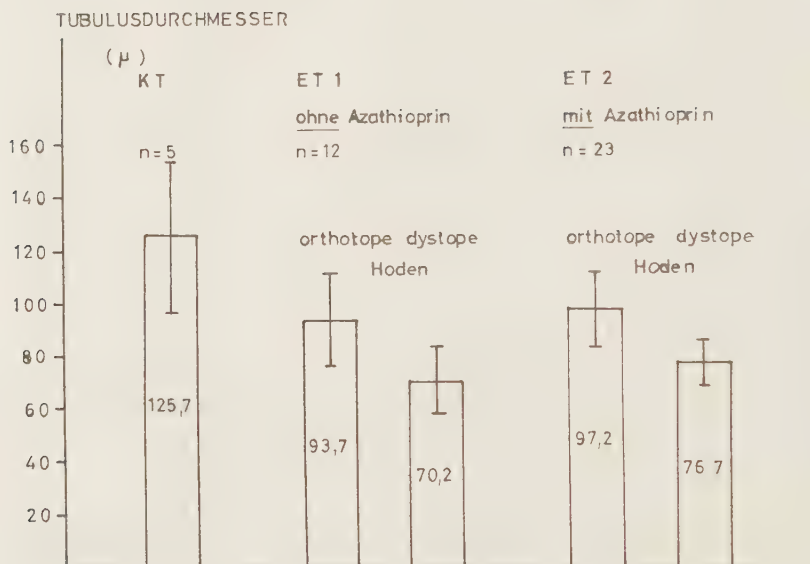


Abb. 2

Graphische Darstellung des Einflusses von Azathioprin auf die Hodenentwicklung beim experimentellen unilateralen Kryptorchismus des Hundes.

I. Mittlerer Tubulusdurchmesser in den orthotopen und dystopen Hoden der Gruppe 1 der Experimentellen Tiere (ET 1; ohne Azathioprin) und der Gruppe 2 der Experimentellen Tiere (ET 2; mit Azathioprin) im Vergleich zu den Kontrolltieren (KT).

2) Anzahl der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt (Tab. 7-9, Abb. 3)

a) Kontrolltiere (KT) (Tab. 7)

Von allen 5 Kontrolltieren konnten am Ende des Versuchs verwertbare Ergebnisse erzielt werden.

Die Zahl der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt im Alter von 5 Monaten variiert bei den einzelnen Tieren zwischen 5,14 (KT 1) und 6,34 (KT 5).

Der Mittelwert der linken Hoden beträgt 5,56, der der rechten Hoden 5,59.

Da zwischen rechten und linken Hoden der Kontrolltiere keine statistisch signifikante Differenz besteht, werden die Werte für rechte und linke Hoden zu einem gemeinsamen Mittelwert der Kontrolltiere zusammengefaßt. Er beträgt 5,57.

b) Gruppe 1 der Experimentellen Tiere (ET 1; ohne Azathioprin)
(Tab. 8)

Von allen 12 Tieren dieser Gruppe konnten am Ende der 3-monatigen Kryptorchismusperiode verwertbare Ergebnisse erzielt werden.

Die Zahl der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt variiert bei den orthotopen Hoden der einzelnen Tiere zwischen 1,36 (ET 1 - 30) und 4,02 (ET 1 - 29). Der gemeinsame Mittelwert beträgt 2,40.

Die Zahl der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt variiert bei den dystopen Hoden der einzelnen Tiere zwischen 0,50 (ET 1 - 33) und 0,84 (ET 1 - 22, ET 1 - 34). Der gemeinsame Mittelwert beträgt 0,67.

c) Gruppe 2 der Experimentellen Tiere (ET 2; mit Azathioprin)
(Tab. 9)

Von den 27 anfangs im Versuch stehenden Tieren dieser Gruppe überlebten nur 23 die 3-monatige Kryptorchismusperiode und Azathioprinbehandlung. Von diesen 23 Hunden konnte in allen Fällen ein verwertbares Ergebnis erzielt werden.

Für die orthotopen Hoden liegt die Zahl der Spermatogonien/Tubulusquerschnitt bei den einzelnen Tieren zwischen 2,24 (ET 2 - 11) und 7,70 (ET 2 - 18). Der gemeinsame Mittelwert beträgt 4,25.

Für die dystopen Hoden liegt die Zahl der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt bei den einzelnen Tieren zwischen 0,54 (ET 2 - 2) und 3,54 (ET 2 - 18). Der gemeinsame Mittelwert beträgt 1,48.

d) Statistische Auswertung

aa) Orthotope Hoden (Abb. 3)

Die Zahl der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt liegt bei allen 12 orthotopen Hoden der Gruppe 1 der experimentellen Tiere (ET 1; ohne Azathioprin) signifikant ($p = 0,01$) unter dem gemeinsamen Mittelwert der Kontrolltiere. Insgesamt besteht zwischen dem gemeinsamen Mittelwert der orthotopen Hoden dieser Gruppe (2,40 Spermatogonien/Tubulusquerschnitt) und dem der Kontrolltiere (5,57 Spermatogonien/Tubulusquerschnitt) eine Differenz von 3,17 Spermatogonien/Tubulusquerschnitt. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Zellzahlverlust von 56,9 % ($p = 0,01$).

Die Zahl der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt liegt bei 20 der 23 orthotopen Hoden der Gruppe 2 der experimentellen Tiere (ET 2; mit Azathioprin) signifikant ($p = 0,01$) unter dem gemeinsamen Mittelwert der Kontrolltiere. Bei 3 Tieren ist dies nicht der Fall (ET 2 - 8, ET 2 - 18, ET 2 - 42). Insgesamt besteht zwischen dem gemeinsamen Mittelwert der orthotopen Hoden dieser Gruppe (4,25 Spermatogonien/Tubulus-

querschnitt) und dem der Kontrolltiere (5,57 Spermatogonien/Tubulusquerschnitt) eine Differenz von 1,32 Spermatogonien/Tubulusquerschnitt. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Zellzahlverlust von 23,7 % ($p = 0,01$).

Zur Beurteilung des Einflusses von Azathioprin auf die Spermatogonien werden die Werte der orthotopen Hoden der Gruppe 1 der experimentellen Tiere (ET 1; ohne Azathioprin) und der Gruppe 2 der experimentellen Tiere (ET 2; mit Azathioprin) miteinander verglichen. Dabei liegen 22 der 23 orthotopen Hoden der Gruppe 2 der experimentellen Tiere mit ihrer Spermatogonienzahl/Tubulusquerschnitt signifikant über dem gemeinsamen Mittelwert der orthotopen Hoden der Gruppe 1 ($p = 0,01$). Umgekehrt liegen die Spermatogonienzahlen/Tubulusquerschnitt von 10 der 12 orthotopen Hoden der Gruppe 1 der experimentellen Tiere signifikant unter dem gemeinsamen Mittelwert der orthotopen Hoden der Gruppe 2 ($p = 0,01$).

Insgesamt ergibt sich bezüglich der Spermatogonienzahl/Tubulusquerschnitt zwischen dem gemeinsamen Mittelwert der orthotopen Hoden der Gruppe 2 (4,25) und dem der Gruppe 1 der experimentellen Tiere (2,40) eine Differenz von 1,85 Zellen. Das bedeutet eine statistisch signifikant höhere Zellzahl/Tubulusquerschnitt in den orthotopen Hoden der Gruppe 2 der experimentellen Tiere von 77,1 % gegenüber den orthotopen Hoden der Gruppe 1 ($p = 0,01$).

bb) Dystope Hoden (Abb. 3)

Die Zahl der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt liegt bei allen 12 dystopen Hoden der Gruppe 1 der experimentellen Tiere (ET 1; ohne Azathioprin) signifikant ($p = 0,01$) unter dem gemeinsamen Mittelwert der Kontrolltiere. Insgesamt besteht zwischen dem gemeinsamen Mittelwert der dystopen Hoden dieser Gruppe (0,67 Spermatogonien/Tubulusquerschnitt)

und dem der Kontrolltiere (5,57 Spermatogonien/Tubulusquerschnitt) eine Differenz von 4,9 Spermatogonien/Tubulusquerschnitt. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Zellzahlverlust von 88,0 % ($p = 0,01$).

Die Zahl von Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt liegt auch bei allen 23 dystopen Hoden der Gruppe 2 der experimentellen Tiere (ET 2; mit Azathioprin) signifikant ($p = 0,01$) unter dem gemeinsamen Mittelwert der Kontrolltiere. Insgesamt besteht zwischen dem gemeinsamen Mittelwert der dystopen Hoden dieser Gruppe (1,48 Spermatogonien/Tubulusquerschnitt) und dem der Kontrolltiere (5,57 Spermatogonien/Tubulusquerschnitt) eine Differenz von 4,09 Spermatogonien/Tubulusquerschnitt. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Zellzahlverlust von 73,4 % ($p = 0,01$).

Zur Beurteilung des Einflusses von Azathioprin auf die Spermatogonien werden die Werte der dystopen Hoden der Gruppe 1 der experimentellen Tiere (ET 1; ohne Azathioprin) und der Gruppe 2 der experimentellen Tiere (ET 2; mit Azathioprin) miteinander verglichen. Dabei liegen 21 der 23 dystopen Hoden der Gruppe 2 der experimentellen Tiere mit ihrer Spermatogonienzahl/Tubulusquerschnitt signifikant über dem gemeinsamen Mittelwert der dystopen Hoden der Gruppe 1 ($p = 0,01$). Umgekehrt liegen alle 12 dystopen Hoden der Gruppe 1 der experimentellen Tiere mit ihrer Spermatogonienzahl/Tubulusquerschnitt signifikant unter dem gemeinsamen Mittelwert der dystopen Hoden der Gruppe 2 ($p = 0,01$).

Insgesamt ergibt sich bezüglich der Spermatogonienzahl/Tubulusquerschnitt zwischen dem gemeinsamen Mittelwert der dystopen Hoden der Gruppe 2 (1,48) und dem der Gruppe 1 der experimentellen Tiere (0,67) eine Differenz von 0,81 Zellen. Das bedeutet eine statistisch signifikant höhere Zellzahl/Tubulusquerschnitt in den dystopen Hoden der Gruppe 2 der experimentellen Tiere von 120,9 % gegenüber den dystopen Hoden der Gruppe 1 ($p = 0,01$).

cc) Vergleich orthotoper - dystoper Hoden (Abb. 3)

In Gruppe 1 der experimentellen Tiere betragen die Differenzen der Spermatogonienzahl/Tubulusquerschnitt zwischen orthotopen und dystopen Hoden bei den einzelnen Tieren minimal 0,68 (ET 1 - 0) und maximal 3,2 (ET 1 -29). Insgesamt besteht zwischen dem gemeinsamen Mittelwert der Spermatogonienzahl/Tubulusquerschnitt der orthotopen Hoden (2,40) und dem der dystopen Hoden (0,67) ein statistisch signifikanter Unterschied. Die dystopen Hoden weisen dabei eine um 72,1 % niedrigere Zellzahl auf als die orthotopen Hoden ($p = 0,01$).

In Gruppe 2 der experimentellen Tiere betragen die Differenzen der Spermatogonienzahl/Tubulusquerschnitt zwischen orthotopen und dystopen Hoden bei den einzelnen Tieren minimal 1,16 (ET 2 - 11) und maximal 4,74 (ET 2 - 8). Insgesamt besteht zwischen dem gemeinsamen Mittelwert der Spermatogonienzahl/Tubulusquerschnitt der orthotopen Hoden (4,25) und dem der dystopen Hoden (1,48) ein statistisch signifikanter Unterschied. Die dystopen Hoden weisen dabei eine um 65,2 % niedrigere Zellzahl auf als die orthotopen Hoden ($p = 0,01$).

Zusammenfassung

Bei Gruppe 1 der experimentellen Tiere (ET 1; ohne Azathioprin) besteht nach 3-monatigem unilateralem Kryptorchismus bezüglich der mittleren Spermatogonienzahl/Tubulusquerschnitt ein statistisch signifikanter Zellzahlverlust ($p = 0,01$) der dystopen Hoden gegenüber den orthotopen Hoden von 72,1 % und gegenüber den Hoden der Kontrolltiere von 88,0 %. Der gemeinsame Mittelwert der Spermatogonienzahl/Tubulusquerschnitt der orthotopen Hoden weist gegenüber dem der Kontrolltiere eine signifikante Verminderung von 56,9 % auf ($p = 0,01$).

Bei Gruppe 2 der experimentellen Tiere (ET 2; mit Azathioprin) besteht nach 3-monatigem unilateralem Kryptorchismus und zusätzlicher Azathioprinbehandlung bezüglich der mittleren Spermatogonienzahl/Tubulusquerschnitt ein statistisch signifikanter Zellzahlverlust ($p = 0,01$) der dystopen Hoden gegenüber den orthotopen Hoden von 65,2 % und gegenüber den Hoden der Kontrolltiere von 73,4 %. Der gemeinsame Mittelwert der Spermatogonienzahl/Tubulusquerschnitt der orthotopen Hoden weist gegenüber dem der Kontrolltiere eine signifikante Verminderung von 23,7 % auf ($p = 0,01$).

Bei einem Vergleich zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 der experimentellen Tiere ergibt sich folgendes Bild: Verglichen mit den entsprechenden Zahlen der Gruppe 1 erreicht die Gruppe 2 der experimentellen Tiere für den orthotopen Hoden im Mittel um 77,1 %, für die dystopen Hoden im Mittel sogar um 120,9 % signifikant höhere Spermatogonienzahlen/Tubulusquerschnitt ($p = 0,01$).

Tier-Nr.	linker Hoden	rechter Hoden
KT 1	5,28	5,14
KT 2	5,46	5,68
KT 3	5,40	5,54
KT 4	5,32	5,52
KT 5	6,34	6,06
$\bar{x}$	5,56	5,59
gemeinsamer Mittelwert aller Kontrolltierhoden	5,57	

Tabelle 7

Zahl der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt in den linken und rechten Hoden der Kontrolltiere (KT)

Tier-Nr.	orthotoper Hoden	dystoper Hoden
ET 1-0	1,42	0,74
ET 1-22	2,20	0,84
ET 1-24	2,80	0,80
ET 1-26	1,78	0,56
ET 1-29	4,02	0,82
ET 1-30	1,36	0,54
ET 1-33	1,94	0,50
ET 1-34	2,90	0,84
ET 1-35	3,76	0,62
ET 1-51	2,16	0,60
ET 1-54	2,46	0,58
ET 1-56	2,02	0,60
$\bar{x}$	2,40	0,67

Tabelle 8

Zahl der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt in den orthotopen und dystopen Hoden der Gruppe 1 der Experimentellen Tiere (ET 1)

Tier-Nr.	orthotoper Hoden	dystoper Hoden
ET 2-2	3,74	0,54
ET 2-4	3,98	1,40
ET 2-5	3,96	1,24
ET 2-6	3,56	1,02
ET 2-7	4,22	1,72
ET 2-8	6,70	1,96
ET 2-9	3,32	0,72
ET 2-11	2,24	1,08
ET 2-12	4,44	1,04
ET 2-15	3,86	0,88
ET 2-17	3,94	1,80
ET 2-18	7,70	3,54
ET 2-19	4,68	1,60
ET 2-20	3,76	1,34
ET 2-41	4,00	1,08
ET 2-42	5,06	2,76
ET 2-43	3,72	1,44
ET 2-44	4,24	2,32
ET 2-45	4,12	1,72
ET 2-46	3,92	1,12
ET 2-47	4,00	1,52
ET 2-48	4,08	1,26
ET 2-50	4,62	0,94
$\bar{x}$	4,25	1,48

Tabelle 9

Zahl der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt in den orthotopen und dystopen Hoden der Gruppe 2 der Experimentellen Tiere (ET 2)

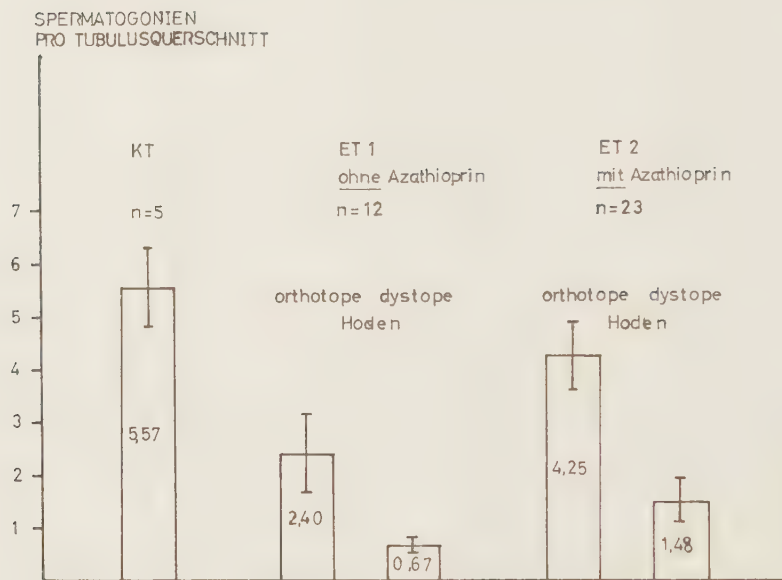


Abb. 3

Graphische Darstellung des Einflusses von Azathioprin auf die Hodenentwicklung beim experimentellen unilateralen Kryptorchismus des Hundes.

II. Mittlere Zahl der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt in den orthotopen und dystopen Hoden der Gruppe 1 der Experimentellen Tiere (ET 1; ohne Azathioprin) und der Gruppe 2 der Experimentellen Tiere (ET 2; mit Azathioprin) im Vergleich zu den Kontrolltieren (KT).

F. DISKUSSION

An der Anfang der Besprechung sollen einige Erläuterungen zum Versuchsaufbau gestellt werden.

Ziel tierexperimenteller Untersuchungen in der Humanmedizin ist es, ungeklärte Krankheitsbilder des Menschen in Tierversuchen näher zu analysieren, und von den so gewonnenen Ergebnissen und Erkenntnissen Parallelen zu den Verhältnissen in der Humanmedizin zu ziehen. Dazu ist es jedoch in erster Linie erforderlich, die Versuchsobjekte und Versuchsbedingungen so auszuwählen, daß diese den Gegebenheiten des Menschen weitestgehend adäquat sind. Nur so kann gewährleistet werden, daß die ohnehin vorhandene Problematik der Übertragung von Ergebnissen aus Tierversuchen auf den Menschen nicht durch weitere Störfaktoren vergrößert wird.

Auf das spezielle Problem in der vorliegenden Arbeit bezogen heißt das, daß Versuchstiere verwendet werden müssen, deren Hoden ähnliche anatomische und physiologische Daten aufweisen wie die des Menschen. Nun kommt es aber nur bei einem Teil der Säugetiere in den späteren Stadien des uterinen Lebens oder kurz nach der Geburt zum Descensus testiculorum in das Skrotum. Dabei bleibt bei einigen Arten der Leistenkanal zeitlebens offen, so daß eine Verlagerung des Hodens aus dem Skrotum in die Bauchhöhle und zurück jederzeit möglich ist. Dies trifft zum Beispiel für die Maus, die Ratte und das Kaninchen zu, Tiere also, die häufig in experimentellen Untersuchungen Verwendung finden. Daß diese aber für unsere Zwecke nicht geeignet sind, liegt auf der Hand, denn Tiere, deren Hoden physiologischerweise zwischen skrotaler und inguinaler Lage pendeln, entsprechen in dieser Hinsicht in keiner Weise den menschlichen Verhältnissen.

Dagegen liegt bei anderen Tierarten der Hoden permanent im Skrotum. Zu ihnen gehört neben dem Schwein und dem Pferd auch der Hund (Voss 1958). Bei diesem werden auch, wie beim Men-

schen, Störungen des Hodenabstiegs aus dem Leistenkanal in den Hodensack beobachtet (Arbeiter 1975). So fand Rea (1939) unter 200 Hunden 5 Fälle mit unilateralem und 2 mit bilateralem Kryptorchismus. Auch ist die Fertilität bei diesen kryptorchen Tieren ähnlich stark eingeschränkt, wie das in der Humanmedizin der Fall ist.

In Kenntnis dieser Tatsachen entschlossen wir uns daher, in unseren eigenen experimentellen Untersuchungen Hunde als Versuchstiere einzusetzen. Gleichzeitig waren - durch die Größe dieser Tiere bedingt - gute Operationsbedingungen gegeben, die eine sorgfältige und spannungsfreie Verlagerung der Hoden in den Bauchraum sehr erleichterten.

Nun ist es bei den Hunderversuchen üblich, Beagles zu verwenden, die durch Inzuchtbedingungen genetisch sehr ähnlich sind und eine weitgehende Homogenität der Gruppe gewährleisten. Andererseits ist bekannt, daß Inzuchtstämme weit empfindlicher sind als normale Tiere. Da nun in unserem Versuch ein Medikament mit gefährdenden Nebenwirkungen quoad vitam zum Einsatz kommen sollte, erschien es uns angebracht, statt Beagle-Rüden die widerstandsfähigeren Schäferhundbastarde zu verwenden. Weiterhin weisen mischrassige Hunde nach Pendergrass und Hayes (1975) ein signifikant niedrigeres relatives Risiko für einen spontanen Kryptorchismus auf als sehr viele andere Rassen.

Beim Kind setzt die Schädigung der Hoden bei ein- und beidseitigem Kryptorchismus bereits vor der Pubertät ein (Hecker 1971, Hedinger 1971, Hösli 1971, Mengel und Moritz 1974). Da nach Hilscher (1973) und Weißbach (1975) die Spermatogenese beim Hund im 3. bis 4. Monat post partum beginnt und nach dem 9. Monat voll ausgebildet ist, wählten wir für unsere Zwecke ein Anfangsalter der Hunde von 8 Wochen, so daß die Einflüsse des experimentellen unilateralen Kryptorchismus noch im prae-puberalen Stadium zur Wirkung kommen konnten. Damit waren auch hinsichtlich des Alters in diesem Versuch ähnliche Verhältnisse wie beim Menschen geschaffen.

Schließlich möchte ich noch auf die Problematik von Hodenbiopsien, speziell von Ausgangsbiopsien, eingehen. Die Auswirkungen von Hodenbiopsien untersuchten Hill und Gassner (1955). Diese Autoren fanden bei Bullen nach offener Hodenbiopsie im Ejakulat eine Abnahme der Spermienzahl (bis zur Azoospermie), die innerhalb von zwei bis drei Wochen nach dem Eingriff einsetzte und mehrere Monate anhielt. In histologischen Untersuchungen dieser Hoden stellten die gleichen Autoren 18 Tage nach der Biopsie eine beträchtliche Koagulationsnekrose im Bereich der Biopsiestelle fest, andere Tubuli zeigten eine Hypoplasie und Degeneration des Keimepithels mit zahlreichen Riesenzellen. Dieser Befund war auch noch 40 Tage postoperativ vorhanden. Eine Erholung des Keimepithels wurde nicht vor 2 Monaten festgestellt (Gassner und Hill 1955). Schwedes et al (1973) konnten ähnliche Veränderungen an vorbiopsierten Rattenhoden sehen. Gasser et al () beobachteten an Kaninchen, die einer beidseitigen Hodenbiopsie unterzogen worden waren, eine starke Abnahme der Ejakulatdichte und der Gesamtzahl der ejakulierten Spermien. Dies galt zum Teil auch für Tiere, die nur einseitig biopsiert worden waren. Die histologische Untersuchung enthüllte eine geringgradige, aber doch deutlich erkennbare Verminderung des Zellreichtums der samenbildenden Zellen in einem Teil der Tubuli, verbunden mit einer Verminderung der Mitosehäufigkeit.

Auch Weißbach (1975) berichtet, daß nach zweimaliger Hodenbiopsie bei postpuberalen Hunden der Tubulusdurchmesser eine erhebliche Abnahme aufzuweisen hatte. Aber auch nach nur einmaliger Hodenbiopsie waren erhebliche Schäden zu beobachten. So war bei 4 einseitig biopsierten puberalen Tieren 3 Monate nach der Biopsie die Zahl pachytäner Primärspermatozyten pro Tubulusquerschnitt in den vorbiopsierten Hoden um 22 %, 33 %, bzw. 46 % niedriger als in den nicht vorbiopsierten Hoden. Ein Hoden war sogar atrophisch geworden. Über die Auswirkungen von Hodenbiopsien beim Men-

schen berichten Rowley et al (1969): Bei 39 von 100 freiwilligen gesunden Versuchspersonen kam es nach beidseitiger Hodenbiopsie innerhalb von 2 bis 3 Wochen zu einem signifikanten Abfall der Spermiedichte, die sich erst nach der 10. postoperativen Woche wieder normalisierte.

Neben den genannten Ergebnissen sind vor allem aber auch die auf S. 59 f. gemachten Ausführungen in Betracht zu ziehen. Danach gibt es genügend Hinweise darauf, daß Hodenbiopsien Autoimmunreaktionen gegen Keimzellen auszulösen vermögen (Gordon et al 1965; Hjort et al 1974; Wortman et al 1974).

In Kenntnis dieser Fakten entschlossen wir uns daher, Ausgangsbiopsien weder bei den Kontrolltieren noch bei den experimentellen Tieren vorzunehmen, um zu vermeiden, daß zusätzliche traumatische, biopsiebedingte Hodenschäden, die quantitativ nicht von den Auswirkungen des experimentellen unilateralen Kryptorchismus zu trennen sind, die Ergebnisse der Untersuchung beeinflussen. Nur so ist es sinnvoll und gerechtfertigt, aus den Meßwerten Rückschlüsse auf die schädigende Wirkung eines experimentellen Kryptorchismus zu ziehen. Auch die Beantwortung der Frage, ob autoimmunologische Vorgänge für die beobachteten pathologischen Veränderungen an orthotopen und dystopen Hoden unter den genannten Versuchsbedingungen verantwortlich sind, ist nur dann möglich, wenn biopsiebedingte, quantitativ nicht erfaßbare Immunreaktionen mit Sicherheit ausgeschlossen sind.

Der Nachteil, daß das gewählte Vorgehen keine Aussage über die Anfangswerte der Hodenentwicklung erlaubt, wiegt sicherlich nicht allzu schwer, denn man darf bei Verwendung von gleichaltrigen Versuchstieren wohl annehmen, daß die Hodenentwicklung der einzelnen Tiere - im Rahmen der biologischen Schwankungsbreite - identisch ist, vorausgesetzt natürlich, es liegt zu Versuchsbeginn ein beidseitiger Descensus vor. Dies war bei allen Versuchs- und Kontrollhunden in unserer Studie der Fall.

Als Parameter für die Hodenentwicklung und entsprechend auch für das Ausmaß einer Hodenschädigung gelten nach Meinung vieler Autoren zum einen der Tubulusdurchmesser, der nach Tonutti (1960) bei puberalen und postpuberalen menschlichen Hoden bei normaler Funktion der Zwischenzellen von der Dicke des Tubulusepithels und bei nicht gestörter Spermiogenese vom Ausmaß der spermiogenetischen Aktivität abhängt, zum anderen die Zahl der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt, die Hedinger (1971) für das objektivste Kriterium für eine am Hoden ablaufende Schädigung hält. (Salle et al 1968; Hecker 1971; Hedinger 1971; Hösli 1971; Hecker et al 1972; Städtler und Mäusle 1972; Mengel und Moritz 1974; Mengel 1977).

Auch Weißbach (1975) bestimmte in seinen Tierversuchen den Tubulusdurchmesser; dagegen zog er der Zählung von Spermatogonien die der pachytänen Primärspermatozyten vor, die seiner Meinung nach besser definiert sind.

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Parameter verwendet:

- der Tubulusdurchmesser (s. S. 95 f.)
- die Zahl der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt; die Differenzierung dieser Zellen warf nach den auf S. 96 ff. aufgestellten Kriterien keine weiteren Probleme auf.

Ein Ziel dieser Arbeit war es, die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse von Shirai et al (1966) sowie von Weißbach (1975) bezüglich der Veränderungen am orthotopen und dystopen Hoden von Hunden mit einem experimentellen unilateralen Kryptorchismus zu untersuchen.

Dabei ist besonders das Verhalten des einseitig orthotopen Hodens interessant, für den diese beiden Autoren beim Hund zum ersten Mal qualitative bzw. quantitative pathologische Veränderungen festgestellt hatten. Derartige Ergebnisse werden von anderen Versuchstieren (Ratte, Meerschweinchen) nicht berichtet (Clegg 1965; Markewitz et al 1966; Kräuse 1972; Atkinson 1973; Breitenecker et al 1973). Vergl. auch S. 35 ff.)

Die prinzipielle Bedeutung der Ergebnisse von Shirai und Weißbach geht daraus hervor, daß auch beim Menschen eindeutig Schäd-

den der deszendierten Keimdrüse bei einseitigem Hodenhochstand festzustellen sind, die nach Hecker et al (1964, 1967); Hecker (1971) sowie Mengel et al (1973) sowohl in einer Verengerung des Tubulusdurchmessers als auch in einer Abnahme der Spermatogonienzahl pro Tubulusquerschnitt zum Ausdruck kommen. Der Beginn der Schädigung liegt dabei im dritten Lebensjahr (vergl. S. 25 ff).

Bei einem Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen Weißbachs (1975) ergibt sich folgendes:

Weißbach untersuchte 2 Gruppen von Beagle-Rüden. Eine Gruppe (II) bestand aus 7 Versuchs- und 4 Kontrolltieren mit einem Anfangsalter von 2 Monaten und einer Versuchsdauer von 4 Monaten. Eine zweite Gruppe (VI) bestand aus 5 Versuchs- und 4 Kontrolltieren mit einem Anfangsalter von 2 1/2 Monaten und einer Versuchsdauer von 3 Monaten. Die Erzeugung des experimentellen unilateralen Kryptorchismus erfolgte in derselben Weise wie in den eigenen Versuchen. Für den Vergleich mit den Ergebnissen von Weißbach werden aus der vorliegenden Untersuchung die Werte der Kontrolltiere (KT) und der Gruppe 1 der experimentellen Tiere (ET 1; ohne Azathioprin) herangezogen.

Tubulusdurchmesser:

Bei Weißbach beträgt das mittlere Wachstumsdefizit der dys-
topen Hoden gegenüber den Hoden der Kontrolltiere in Gruppe
II 32,5 % (Gruppe VI: 37,7 %) in den eigenen Versuchen weist
es einen Wert von 44,2 % auf.

Das Wachstumsdefizit der einseitig orthotopen Hoden der Ver-
suchstiere gegenüber den Kontrolltierhoden beträgt bei Weiß-
bach in Gruppe II 14 % (Gruppe VI: 18,4 %), bei uns 25,5 %.

- Zahl der pachytänen Primärspermatozyten bzw. Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt:

Wenngleich Weißbach eine Auszählung von pachytänen Primärspermatozyten vorgenommen hatte, wir hingegen eine von Spermatogonien, so lassen sich die beiden Untersuchungen dennoch miteinander vergleichen, da die Primärspermatozyten durch mitotische Teilung direkt aus den Spermatogonien hervorgehen, und die folgenden Zahlen keine Absolut-, sondern nur Verhältniswerte darstellen.

Bei Weißbach beträgt bezüglich der ausgezählten Zellen die Differenz der dystopen Hoden zu den Hoden der Kontrolltiere in Gruppe VI 99,6 % (bei Gruppe II wurden entsprechende Bestimmungen nicht durchgeführt), in den eigenen Versuchen sind es 88,0 %.

Das Zellendefizit der einseitig orthotopen Hoden gegenüber den Kontrolltierhoden beläuft sich bei Weißbach auf 60,9 %, bei uns auf 56,9 %.

Alle angeführten Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf die Mittelwerte aus den einzelnen Tiergruppen und sind in beiden Arbeiten auf dem 99 %-Niveau statistisch signifikant.

Betrachtet man die angeführten Zahlenwerte, so darf man feststellen, daß die Versuchsergebnisse von Weißbach (1975) durch die eigenen tierexperimentellen Untersuchungen bestätigt werden. Das gilt sowohl für das Verhalten des Tubulusdurchmessers als auch für die Zahl der Keimzellen pro Tubulusquerschnitt.

Die unterschiedlichen Zahlenwerte in beiden Arbeiten sind nicht außergewöhnlich. Sie können zum einen auf das nicht völlig identische Alter der Hunde und auf eine unterschiedliche Versuchsdauer zurückgeführt werden. Gerade im Alter von 3,5 - 6 Monaten kommt es zu einer rapiden Zunahme des Tubulusdurchmessers bei gesunden Hunden (Weißbach 1975). Somit können geringe Altersdifferenzen in dieser kritischen Periode zu unterschiedlichen Werten für den Tubulusdurchmesser führen. Auch die Verwendung verschiedener Hunderassen mag einen Einfluß auf die Ergebnisse ausgeübt haben.

Schließlich ist auch zu berücksichtigen, daß Weißbach die dystopen Hoden der Versuchstiere vorbiopsiert hatte. Aus seiner Arbeit ist jedoch zu entnehmen (s. S.121), daß eine Ausgangsbiopsie gerade die Zahl von pachytänen Primärspermatozyten/Tubulusquerschnitt stark herabsetzt, verglichen mit den nicht vorbiopsierten Hoden. Aus diesem Grunde kann man vermuten, daß die ohnehin niedrigen Werte für die Primärspermatozyten in den dystopen Hoden bei Weißbach durch die Ausgangsbiopsie zusätzlich noch herabgesetzt worden sind, was schließlich zu einer höheren Differenz zu den Kontrolltierhoden geführt hat als es in den eigenen Versuchen der Fall ist.

Von diesen zahlenmäßigen Unterschieden abgesehen, kommt jedoch in Weißbachs wie in der eigenen Arbeit deutlich zum Ausdruck, daß unter den Bedingungen eines experimentellen unilateralen Kryptorchismus beim Hund sowohl der dystope als auch der orthotope Hoden eine statistisch signifikante Schädigung des Keimepithels erfährt, die sich in einer Abnahme des Tubulusdurchmessers und der Zahl der Keimzellen pro Tubulusquerschnitt widerspiegelt. Dabei zeigen die orthotopen Hoden durchwegs bessere Resultate als die dystopen Hoden.

Außerdem bestätigt die eigene Arbeit die Erkenntnis von Weißbach, daß es nicht in jedem Falle zu einer identisch ausgeprägten Schädigung der orthotopen Keimdrüsen kommt. Dabei scheint der Spermatogoniengehalt der Tubuli ein empfindlicherer Maßstab für die Hodenschädigung zu sein als deren Durchmesser. So lag die Spermatogonienzahl pro Tubulusquerschnitt in unseren Versuchen in den orthotopen Hoden der Gruppe 1 der experimentellen Tiere (ET 1; ohne Azathioprin) in allen 12 Fällen statistisch signifikant unter dem gemeinsamen Mittelwert der Kontrolltiere; bei den Werten der Tubulusdurchmesser traf das nur für 6 der 12 Hoden zu.

Das zweite und eigentliche Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen Beitrag zur Aufklärung des Pathomechanismus zu leisten, der die Alteration beider Hoden bei einem experimentellen unilateralen Kryptorchismus bewirkt.

Von mehreren möglichen Hypothesen (vergl. S. 65 ff.) erschien uns die einer autoimmunologisch bedingten Schädigung als die wahrscheinlichste. Eine ausführliche Darlegung der Gründe hierfür und die theoretische Untermauerung dieser Hypothese erfolgten auf Seite 42 ff.

Zur näheren Untersuchung dieser These bedienten wir uns eines indirekten Verfahrens. In Kenntnis der Tatsache, daß einige Substanzen, die sog. Immunsuppressiva, unter geeigneten Bedingungen und in entsprechender Dosierung in der Lage sind, immunologische Reaktionen bei Mensch und Tier zu unterdrücken, verabreichten wir der Gruppe 2 der experimentellen Tiere (ET 2) das in der Klinik häufig verwendete Azathioprin (IMUREK^R). Sollten sich unter einer solchen zusätzlichen Behandlung bessere Ergebnisse für orthotope und dystope Hoden unter den Bedingungen eines experimentellen unilateralen Kryptorchismus einstellen als in Gruppe 1 der experimentellen Tiere (ET 1), die kein Azathioprin erhalten hatte, so wäre das unserer Meinung nach als ein indirekter Hinweis dafür zu werten, daß möglicherweise autoimmunologische Vorgänge an den Hodenveränderungen beim experimentellen unilateralen Kryptorchismus beteiligt sind. Selbstverständlich stellen sich bei einem derartigen Vorgehen eine Reihe von Fragen, auf die weiter unten eingegangen werden soll.

Dem besseren Verständnis wegen sei jedoch eine Zusammenstellung der Versuchsergebnisse vorangestellt.

- Verhalten des Tubulusdurchmessers (Abb. 2)

Der mittlere Tubulusdurchmesser der dystopen Hoden der Gruppe 1 der experimentellen Tiere - die kein Azathioprin erhalten haben - liegt mit $70,2 \mu$ um $44,2 \%$ signifikant unter dem gemeinsamen Mittelwert der Kontrolltiere von $125,7 \mu$. Dagegen ist der entsprechende Wert für die Gruppe 2 der experimentellen Tiere ($76,7 \mu$) - die mit Azathioprin behandelt worden waren - nur um 39% kleiner als der der Kontrolltiere. Doch ist auch diese Differenz statistisch signifikant. Anders ausgedrückt zeigen die dystopen Hoden der Gruppe ET 2 (mit Azathioprin) einen um $9,3 \%$ größeren mittleren Tubulusdurchmesser als die dystopen Hoden der Gruppe ET 1 (ohne Azathioprin). Dieser Wert ist aber keineswegs signifikant.

Nicht viel anders sind die Verhältnisse beim orthotopen Hoden: Hier weist der mittlere Tubulusdurchmesser der Gruppe ET 1 (ohne Azathioprin) mit $93,7 \mu$ einen um $25,5 \%$ signifikant niedrigeren Wert auf als der der Kontrolltierhoden. Dagegen ist die entsprechende Differenz für die Gruppe ET 2 (mit Azathioprin) bei einem mittleren Tubulusdurchmesser von $97,2 \mu$ mit $22,7 \%$ statistisch nicht signifikant. Es stellte jedoch einen Mißbrauch der statistischen Methodik dar, aus dem Ergebnis für die orthotopen Hoden, das heißt, aus der Tatsache, daß das Wachstumsdefizit bei der Gruppe ET 1 statistisch signifikant ist, bei der Gruppe ET 2, die Azathioprin erhalten hatte, jedoch nicht, auf einen bedeutsamen günstigen Effekt von Azathioprin hinsichtlich des Tubulusdurchmessers zu schließen. Denn tatsächlich ist der mittlere Tubulusdurchmesser der Gruppe ET 2 (mit Azathioprin) nur $3,7 \%$ größer als der der Gruppe ET 1 (ohne Azathioprin). So betrachtet - und diese Betrachtungsweise erscheint sinnvoller - kann also keine signifikant positive Wirkung des Immunsuppressivums auf den Tubulusdurchmesser festgestellt werden.

- Zahl der Spermatogonien/Tubulusquerschnitt (Abb. 3)

Im Gegensatz zum Tubulusdurchmesser zeigt die Auszählung der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt einen unerwartet überzeugenden Effekt von Azathioprin, sowohl bei den dystopen als auch bei den orthotopen Hoden.

So liegt der Wert für die dystopen Hoden der Hunde der Gruppe ET 1 (ohne Azathioprin) mit 0,67 Spermatogonien/Tubulusquerschnitt gegenüber dem der Kontrolltiere (5,57) um 88,0 % niedriger. Für die Gruppe ET 2 (mit Azathioprin) beträgt dieses Defizit bei einer mittleren Zahl von Spermatogonien/Tubulusquerschnitt von 1,48 nur 73,4 %.

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen kommt bedeutend eindrucksvoller zur Geltung, wenn man sie direkt miteinander vergleicht. So enthalten die Tubuli der dystopen Hoden der mit Azathioprin behandelten Tiere ET 2 im Mittel um 120,9 % signifikant mehr Spermatogonien als die entsprechenden Tubuli der unbehandelten Tiere ET 1.

Ähnliche Ergebnisse zeigt die Auszählung der Spermatogonien in den orthotopen Hoden: Hier beträgt der Wert für die Gruppe ET 1 (ohne Azathioprin) 2,40 und ist damit um 56,9 % statistisch signifikant niedriger als der der Kontrolltiere (5,57). Die mit Azathioprin behandelte Gruppe ET 2 weist hier 4,25 Spermatogonien/Tubulusquerschnitt auf und liegt um nur 23,7 % signifikant unter dem Wert der Kontrolltierhoden.

Ein Vergleich der Gruppe ET 1 mit der Gruppe ET 2 ergibt für die mit Azathioprin behandelten Tiere (ET 2) eine statistisch signifikant höhere mittlere Spermatogonienzahl pro Tubulusquerschnitt von 77,1 %.

Insgesamt läßt sich also bezüglich der Zahl der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt - anders als beim Tubulusdurchmesser - ein überzeugender, statistisch signifikanter, positiver Einfluß von Azathioprin auf orthotope und dystope Hoden beim experimentellen unilateralen Kryptorchismus feststellen; d. h., durch die Behandlung

mit Azathioprin wurde erreicht, daß am Ende des 3-monatigen experimentellen unilateralen Kryptorchismus die Zahl der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt im orthotopen wie im dystopen Hoden der Hunde wesentlich weniger vermindert war (ET 2), als das ohne Azathioprin-Behandlung unter sonst gleichen Bedingungen der Fall war.

Damit ist nach der auf S. 127 gemachten Aussage die Vermutung gerechtfertigt, daß autoimmunologische Vorgänge an den Hodenveränderungen beim experimentellen unilateralen Kryptorchismus des Hundes beteiligt sind.

Zu dem Ergebnis unserer Versuche sind einige kritische Fragen zu stellen.

- 1) Beruht die Wirkung von Azathioprin tatsächlich auf dessen immunsuppressiver Potenz?

Nur wenn diese Frage positiv beantwortet werden kann, ist eine Schlußfolgerung, wie wir sie aus den Ergebnissen unserer Versuche gezogen haben, erlaubt.

Zunächst einige Worte zu den Voraussetzungen für eine immunsuppressive Wirksamkeit von Azathioprin (vergl. auch S. 69 ff.).

Zur Frage der Dosierung von Azathioprin sei auf die Erfahrungen von Schwartz et al (1958) hingewiesen, die bei Kaninchen eine starke Unterdrückung der Produktion zirkulierender Antikörper beobachten konnten, bei einer Dosierung des dem Azathioprin wirkungsmäßig sogar unterlegenen 6-Mercaptopurin von 3 mg/kg Körpergewicht. Zukoski et al (1963) erreichten bei Hunden mit einer Dosierung von Azathioprin von 10 mg/kg an den ersten beiden Tagen, 5 mg/kg an den vier folgenden Tagen und 2,5 mg/kg an allen weiteren Tagen eine

deutlich verlängerte Überlebenszeit von Nierentransplantaten.

Vergleicht man diese Werte mit denen in unserem Versuch (1 Monat lang 6 mg/kg Körpergewicht und Tag, 2 Monate lang 2 mg/kg Körpergewicht und Tag), so scheint die eigene Dosis durchaus ausreichend zu sein.

Es ist zu berücksichtigen, daß die Toxizitätsgrenzen von Azathioprin für kleinere Tierarten (Maus, Ratte, Kaninchen) wesentlich höher liegen als zum Beispiel für den Hund (Elion et al 1961). In den eigenen Experimenten konnten wir feststellen, daß bei unserem Dosierungsschema für einige Tiere die Toxizitätsgrenze erreicht oder gar überschritten war. So starben 4 Hunde aus der Gruppe ET 2 an einer Pneumonie und 3 weitere Tiere zeigten einen vorübergehenden Gewichtsverlust (s. S. 88 f). Beide Vorkommnisse stellen typische Folgen einer (wahrscheinlich zu hoch dosierten) Azathioprin-Behandlung dar (Elion et al 1961), so daß eine zu niedrige Dosierung von Azathioprin unwahrscheinlich erscheint.

Auch der Beginn der immunsuppressiven Therapie bietet keinen Anlaß zur Kritik, denn unser Vorgehen gewährleistete, daß Azathioprin seine Wirkung auf eine mögliche Immunreaktion schon bei Ausbildung der Primärantwort entfalten konnte, d. h., bei der erstmaligen Reaktion des Immunsystems auf das antigene Material. Dies mußte unbedingt sichergestellt sein, da eine Sekundärantwort durch Azathioprin weniger günstig zu beeinflussen ist (Schwartz et al 1958; Hitchings und Elion 1963; Borel und Schwartz 1964; Sahiar und Schwartz 1965; Meyer zum Büschenfelde und Freudenberg 1969). Für die Unterdrückung einer zellvermittelten Immunantwort ist unter verschiedenartigen Versuchsbedingungen eine ausgezeichnete Wirksamkeit von Azathioprin nachgewiesen (Schwartz und Dameshek 1960; Calne 1961 b; Zukoski et al 1963; Borel und Schwartz 1964; Swanson und Schwartz 1967; Hermann et al 1972).

Auf die Frage nach einer Beeinflussung der Spermiogenese durch Azathioprin wurde schon im Kapitel D, S. 84 ff. eingegangen.

Danach ist eine Schädigung der Spermiogenese durch dieses Immunsuppressivum im Gegensatz zu anderen Immunsuppressiva nicht sehr wahrscheinlich (Elion et al 1961; Fairley et al 1972; Krause und Meyhöfer 1973; Schlichting et al 1973), wenngleich sie nicht auszuschließen ist, wie die Ergebnisse mit anderen Zytostatika und Immunsuppressiva beweisen. Allgemein wird jedoch angenommen, daß Azathioprin auf Keimzellen nicht toxisch wirkt (Penso et al 1974).

Auf jeden Fall ist eine positive Beeinflussung der Hodenentwicklung, z. B. eine Steigerung der Spermiogenese, mit Sicherheit nicht zu erwarten, sondern immer nur eine Hemmung der Keimzellenproliferation (Keitel 1971). Das schließt daher eine Erklärung der positiven Versuchsergebnisse auf der Basis einer direkten stimulierenden Wirkung von Azathioprin auf das Hodengewebe aus.

Andererseits besteht die Möglichkeit, daß durch eine eventuell doch vorhandene Hemmung der Keimzellenproliferation durch Azathioprin verhindert worden ist, daß die Spermatogonienzahlen pro Tubulusquerschnitt in Gruppe 2 der experimentellen Tiere (ET 2; mit Azathioprin) ähnlich hohe Werte erreichen konnten wie in der Gruppe der Kontrolltiere (KT).

Ein weiterer Diskussionspunkt liegt in der Frage, ob die positiven Resultate unserer Versuche auch durch eine anti-phlogistische Wirksamkeit von Azathioprin erklärt werden könnten.

In der Tat besitzt diese Substanz neben ihrer immunsuppressiven auch eine antiinflammatorische Aktivität (Page et al 1962; Borel und Schwartz 1964) (vergl. auch S. 78). Diese trägt sicher zu der guten Wirksamkeit bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen bei, die ja häufig mit einer immunologisch bedingten Entzündung einhergehen, wie z. B. die Colitis ulcerosa, verschiedene Formen der Glomerulonephritis und die primär chronische Polyarthrititis. Oft han-

delt es sich dabei um Immunreaktionen vom zellvermittelten Typ.

Die eigentliche Frage aber ist, ob durch Azathioprin eine nicht immunologisch verursachte Entzündung des Hodengewebes günstig beeinflußt worden ist. Dies trifft sicherlich nicht zu. Denn das Auftreten einer derartigen unspezifischen Entzündung an den Hoden als Folge eines experimentellen unilateralen Kryptorchismus ist mehr als unwahrscheinlich, dies um so mehr, als wir - im Gegensatz zu Weißbach (1975) - auf eine Ausgangsbiopsie der Hoden, die möglicherweise die Ursache für eine traumatisch bedingte Infektion darstellen könnte, verzichtet haben. Auch die zur Erzeugung des unilateralen Kryptorchismus notwendige Operation ist unter größtmöglicher Schonung der Organe und unter sterilen Kautelen erfolgt. Schließlich wurde von uns auch histologisch nie eine entzündliche Reaktion im Hodengewebe gesehen.

Weiterhin müssen noch etwaige Auswirkungen von Azathioprin auf den Hormonhaushalt des Hodens berücksichtigt werden.

Für Azathioprin liegen uns hierzu keine Informationen vor. Jedoch haben Andler et al (1975) die endokrine Hodenfunktion von 11 praepuberalen und puberalen Knaben untersucht, die mehrere Monate lang wegen einer Leukämie, bösartiger Tumoren oder eines nephrotischen Syndroms mit Cyclophosphamid, einer zytostatisch wirksamen, alkylierenden Substanz, behandelt worden waren. Die Autoren kommen nach Durchführung eines HGG-Stimulationstestes zu der Ansicht, daß durch Cyclophosphamid keine Beeinträchtigung der Testosteronproduktion und der Funktion der Leydig-Zellen herbeigeführt wird. Auch klinisch wiesen alle Patienten eine altersentsprechende sexuelle Entwicklung auf. Die gleiche Aussage und die zusätzliche Feststellung, daß auch die basalen Serum-Gonadotropin-Werte nach Behandlung mit dieser Substanz im praepuberalen und puberalen Alter nicht von der Norm verschieden sind, gehen aus den Arbeiten von Winter und Faiman (1972) sowie De Groot et al (1974) hervor.

Eine Übertragung dieser Ergebnisse auf das Azathioprin ist natürlich nur bedingt möglich, aber prinzipiell doch erlaubt, da Azathioprin als Zytostatikum im weiteren Sinne angesehen werden kann und ähnliche Wirkungen und Nebenwirkungen wie diese hat.

Von Interesse sind auch die Untersuchungen von König et al (1969). Diese Autoren berichten, daß ovartransplantierte Zwergschweine unter Azathioprin-Behandlung länger anhaltende, zyklische Östrogenausscheidungen aufzuweisen haben als unbehandelte Tiere.

Insgesamt darf man davon ausgehen, daß Azathioprin aller Wahrscheinlichkeit nach zu keiner Alteration der endokrinen Hodenfunktion führt.

Wenden wir uns wieder der ursprünglichen Frage zu (S.130), die den Hintergrund für die einzelnen Diskussionspunkte dargestellt hat, so kann mit einiger Sicherheit behauptet werden, daß die im Experiment festgestellte protektive Wirkung des Azathioprin auf die Hoden beim experimentellen unilateralen Kryptorchismus in der Tat auf dessen immun-suppressive Potenz zurückzuführen ist. Somit erscheinen uns die Schlußfolgerungen, wie wir sie aus den Versuchsergebnissen gezogen haben, durchaus berechtigt, d. h., die These einer autoimmunologisch bedingten Alteration der Hoden beim unilateralen Kryptorchismus ist als ernstzunehmender Pathomechanismus zu betrachten.

Eine weitere wichtige Frage, die die vorliegenden Versuchsergebnisse aufwerfen, ist folgende:

- 2) Wie erklären sich die deutlich unterschiedlichen Ergebnisse für den Tubulusdurchmesser und die Spermatogonien?

Diese Frage ist nicht leicht und sicherlich nicht endgültig zu beantworten. Mehrere Ursachen können hier eine Rolle spielen.

Zunächst besteht die Möglichkeit, daß eine Inhomogenität der verwendeten Hunde bestanden hat, d. h., daß die - wie es bei mischrassigen Hunden nicht zu vermeiden ist - unterschiedlich großen Hunde auch unterschiedlich große Hoden und Tubulusdurchmesser aufgewiesen haben.

Dem widerspricht nicht nur, daß zwischen dem Gewicht der Hunde und dem Tubulusdurchmesser bei weitem keine statistisch signifikante Korrelation besteht; auch die Tatsache, daß zwischen den Kontrolltieren und der Gruppe 1 der experimentellen Tiere (ET 1; ohne Azathioprin) ähnlich große Wachstumsdefizite bestehen wie in den entsprechenden Versuchen von Weißbach (1975), der reinrassige Beagle-Rüden verwendet hatte, läßt eine Ungleichheit der Tiere als Antwort auf die obengestellte Frage als nicht gerechtfertigt erscheinen.

Wichtiger ist schon folgendes: Nach Weißbach (1975) vergrößert sich der Tubulusquerschnitt der Hoden normaler Hunde im Alter von 3,5 bis 6 Monaten außergewöhnlich stark. In dieser Zeit kommt es entwicklungsbedingt zu einer Zunahme des Tubulusdurchmessers von mehr als 100 %. Werden nun, wie es in unserer Versuchsanordnung der Fall ist, die Tubulusdurchmesser der Hoden von 5 Monate alten Hunden bestimmt, so werden die erhaltenen Werte eine re-

lativ große Streubreite aufweisen (vergl. Tab. 4 - 6). Dies leitet sich aus der Tatsache ab, daß sich die rapide Zunahme des Tubulusdurchmessers nicht bei allen Hunden zur gleichen Zeit vollzieht, wie ja auch beim Menschen der Beginn der Pubertät gewissen Schwankungen unterworfen ist.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß die Differenzen zwischen Kontrolltierhoden und den orthotopen bzw. dys-
topen Hoden der experimentellen Tiere für beide Parameter unterschiedlich sind. Dabei weisen die Tubulusdurchmesser durchwegs wesentlich geringere Unterschiede auf als die Zahl der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt. Dies gilt sowohl für die Untersuchungen von Weißbach (1975) als auch für die eigenen (vergl. Abb. 2 und 3). Folglich sind auch für die Differenzen zwischen der Gruppe ET 2 (mit Azathioprin) und der Gruppe ET 1 (ohne Azathioprin) bezüglich des Tubulusdurchmessers keine allzu großen Werte zu erwarten, was den Nachweis einer statistisch signifikanten Wirkung von Azathioprin bei der ohnehin vorhandenen großen Streubreite der Tubulusdurchmesser entsprechend erschwert.

Vergegenwärtigen wir uns die eingangs gestellte Frage, wie sich die Differenzen in der Wirkung von Azathioprin auf die Tubulusdurchmesser einerseits und die Zahl der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt andererseits erklären lassen, so muß man sagen, daß eine befriedigende Antwort darauf aus unserem Versuch und beim jetzigen Stand des Wissens nicht gegeben werden kann. Eine Klärung muß weiteren Untersuchungen, vielleicht auch in einem größeren Kollektiv, vorbehalten bleiben.

Dabei sollte man bedenken, daß bei den speziellen Versuchsbedingungen, die dieser Arbeit zugrundeliegen, durch Azathioprin von vornherein keine vollständige Normalisierung der Hodenveränderungen beim experimentellen unilateralen

Kryptorchismus zu erwarten war, da die Erfolgsquoten von Azathioprin in der Behandlung von Autoimmunkrankheiten unterschiedlichster Genese ebenfalls beträchtlich unter 100 % liegen.

Es war auch in keiner Weise das Ziel unserer Versuche, neue therapeutische Möglichkeiten zu schaffen; einzig und allein ging es uns darum, einen Hinweis auf eventuelle autoimmunologische Vorgänge als Ursache der Hodengewebsschäden beim Kryptorchismus zu erhalten, und hierbei bedienten wir uns des Azathioprins als eines diagnostischen Hilfsmittels.

Bei den Ausführungen über klinische Erfahrungen mit Azathioprin war auch kurz auf die Therapie bestimmter Augenerkrankungen mit dieser Substanz eingegangen worden (s. S. 82). Daran soll an dieser Stelle angeknüpft werden.

Ein Krankheitsbild verdient dabei besondere Beachtung, da es äußerst interessante Parallelen zu den Veränderungen am dystopen und orthotopen Hoden bei unilateralem Kryptorchismus aufweist. Es ist dies die sympathische Ophthalmie. Histopathologisch sind folgende Befunde typisch: Makroskopisch ist die Aderhaut diffus verdickt; mikroskopisch stellt sich eine sehr dichte Infiltration der Aderhaut mit Lymphozyten dar. Weiter finden sich unscharf begrenzte und unregelmäßig verteilte Ansammlungen von Epitheloid- und Riesenzellen, die das typische Bild einer chronischen granulomatösen Entzündung vervollständigen. Netzhaut und Sklera hingegen sind von den entzündlichen Veränderungen nicht betroffen (Vogel 1974).

Entscheidend sind jedoch nicht diese Befunde, sondern vielmehr die Tatsache, daß sich diese Veränderungen an der Uvea in Abhängigkeit von einer Vorentzündung des einen, des sog. sympathisierenden Auges, mit einem zeitlichen Abstand, der

wenige Wochen bis mehrere Jahrzehnte betragen kann, auch am zunächst intakten Partnerauge, dem sog. sympathisierten Auge, entwickeln (Waubke 1974).

Voraussetzung für das Entstehen der sympathischen Ophthalmie ist, daß sich das erste Auge nach einer Eröffnung der Corneoskleralkapsel entzündet hat. Dabei kann es sich um eine perforierende Verletzung, Rupturen oder auch um operativ bedingte Traumen handeln. Die Krankheitserscheinungen verlaufen im Prinzip an beiden Augen gleich.

Zur Pathogenese dieser Erkrankung muß klar gesagt werden, daß die Ursachen der sympathischen Ophthalmie bis heute noch nicht eindeutig geklärt sind (Hussmann et al 1972; Waubke 1974; Schreck 1975). Im Vordergrund der Überlegungen steht ein autoimmunpathologischer Mechanismus, der auch die Beteiligung des zunächst intakten Partnerauges erklären könnte. Schon 1911 stellte Elschnig die Behauptung auf, daß durch Vorverletzungen freigesetztes Uveapigment absorbiert und als Antigen wirksam wird und schließlich zur Sensibilisierung beider Augen führt.

Tierexperimentell konnte eine allergische Uveitis von vielen Autoren erzeugt werden; dabei kam es auch zum Auftreten von Autoantikörpern gegen Uveagewebe (Aronson 1968; Collins 1968; Meyers und Pettit 1975). Woods (1936) konnte bei Patienten mit sympathischer Ophthalmie durch subkutane Injektion von Uveapigment positive Hautreaktionen auslösen.

Heute wird als auslösendes Moment der Immunreaktion allgemein ein initiales Trauma angenommen, das in Verbindung mit einer Infektion zur Bildung von Antikörpern gegen Uveapigment führt. Es mag sein, daß dabei ein Virus die Rolle eines Adjuvans übernimmt, das zusammen mit der Verletzung zur Denaturierung von Uveabestandteilen führt (Hussmann et al 1972; Vogel 1974).

Abschließend sei von einem sehr interessanten Experiment von Vannas et al (1960) an Kaninchen berichtet. Diesen Autoren ist es gelungen, allein durch intraperitoneale, homologe oder autologe Bulbusimplantation ohne Zusatz von Adjuvantien und ohne zusätzliche Infektion das typische histologische Bild

der sympathischen Ophthalmie zu erzeugen, in einem Teil der Fälle sogar unter Einbeziehung des in situ verbliebenen Auges.

Die Parallelen, die sich bei einem Vergleich der sympathischen Ophthalmie mit den Hodenveränderungen beim unilateralen Kryptorchismus ergeben, liegen auf der Hand. In beiden Fällen handelt es sich um paarige Organe, die anatomisch voneinander getrennt sind, und bei denen durch die Erkrankung des einen Partners auch der zunächst nicht beteiligte andere in gleicher Weise betroffen wird. In beiden Fällen konnten im Tierexperiment ähnliche Krankheitsbilder durch Induktion autoimmunologischer Reaktionen mittels Injektion des entsprechenden Gewebes erzeugt werden.

Stellte Vogel (1974) die sympathische Ophthalmie als ein ganz einzigartiges Krankheitsbild im menschlichen Organismus dar, in der Weise, daß es hier zu einer Erkrankung beider Organe bei Verletzung nur des einen kommt, so ist die Sonderstellung dieser Erkrankung nach den heutigen Kenntnissen über die Veränderungen des einseitig orthotopen Hodens beim unilateralen Kryptorchismus nicht mehr gerechtfertigt. Dabei weisen die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen zum Pathomechanismus dieser Schädigung darauf hin, daß, ähnlich wie bei der sympathischen Ophthalmie, autoimmunologische Reaktionen, die wohl von der dystopen Keimdrüse ausgelöst werden, als mögliche Ursache für eine Beeinträchtigung auch der orthotopen, normal deszendierten Keimdrüse in Betracht kommen. Eine Erhärtung dieser These bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

G. SCHLUSSFOLGERUNG

Nach unseren Untersuchungen sind autoimmunologische Reaktionen als Ursache für die Schädigung der orthotopen, normal deszendierten Keimdrüse beim experimentellen unilateralen Kryptorchismus des Hundes als sehr wahrscheinlich anzusehen. Nach dem heutigen Wissen über immunologische Vorgänge im menschlichen Hoden, die auf S. 51ff. ausführlich dargestellt sind, steht einer Übertragung der im Tierexperiment gewonnenen Erkenntnisse auf den Kryptorchismus des Menschen prinzipiell nichts im Wege.

Es stellt sich nun die Frage, welcher Mechanismus zur Induktion der Immunantwort führt. Hier dürfte der erhöhten Temperatur im Abdomen eine entscheidende Rolle zukommen. Die um etwa 2°C höhere Temperatur im Bauchraum bzw. in der Leiste im Vergleich zur Temperatur im Skrotum wird von vielen Autoren als Ursache für die Schädigung der dystopen Keimdrüse angesehen. Sowohl in Tierversuchen als auch in Untersuchungen am Menschen ist bewiesen worden, daß eine Erwärmung des Hodens um einige Grade zu einer Beeinträchtigung der Spermiogenese bis hin zu schwersten Destruktionen des Keimepithels führt (Moore 1924; Robinson et al 1968; Lee 1974; Sod-Moriah et al 1974). (Vergl. auch S. 28 ff).

Andererseits ist bekannt, daß eine thermische Schädigung des Hodens zur Ausbildung einer experimentellen allergischen Orchitis führen kann (Rapaport et al 1969; Fernandez Collazo et al 1972), wenngleich in diesen Versuchen Temperaturen von 100°C und mehr auf das Hodengewebe eingewirkt haben.

Theoretisch ist es denkbar, daß auch niedrigere Temperaturwerte, etwa in der Größenordnung, wie sie im Abdomen meßbar sind, bei längerer Einwirkung auf den kryptorchen Hoden zu einer Veränderung desselben führen. Entsprechend den auf S. 61 f. gemachten Angaben könnte es zum Beispiel zu einer Ver-

Änderung der biochemischen Struktur von Makromolekülen (Proteine, Lipide, usw.) kommen, die zum Auftreten neuer, potentiell antigener, fremder Determinanten an der Oberfläche der Moleküle führt. Dies kann bereits bei einer Änderung der Tertiärstruktur von Proteinen, d. h. der räumlichen Anordnung der Aminosäureketten eintreten. Interessant sind in diesem Zusammenhang die in-vitro-Ver-suche von Lee (1974), der Keimzellen aus reifen Ratten-hoden bei physiologischem pH und 37°C inkubiert hatte und als Folge davon eine Veränderung an den Plasmamembranen dieser Zellen und ein Austreten von Zytoplasma beobachten konnte.

Weiter ist zu berücksichtigen, daß Keimzellen abgekapselte Antigene darstellen (Humphrey und White 1972), die unter normalen Verhältnissen durch die anatomische Abgeschlossenheit des Hodengewebes keinen Kontakt zu den immunkompetenten Zellen des Organismus aufnehmen. Man könnte sich vorstellen, daß diese Bedingungen bei temperaturbedingten Veränderungen, z. B. an der Tubuluswand, nicht mehr gegeben sind, und es zu einer Wechselwirkung zwischen Keimzellen oder anderen Bestandteilen des Hodens und dem Immunsystem kommt.

Diese theoretischen Erörterungen beweisen, daß wir noch weit davon entfernt sind, die genauen Vorgänge autoimmunologisch bedingter Hodenveränderungen bei unilateralem Kryptorchismus im einzelnen zu kennen. Vor einer endgültigen Einreihung dieser Veränderungen unter die Autoaggressionserkrankungen des Menschen müssen die Kriterien, die von Witebsky (1959) für die Definition einer menschlichen Erkrankung als Autoaggressionskrankheit aufgestellt worden sind, zumindest teilweise erfüllt sein:

- 1) Im Serum der Patienten müssen entweder zirkulierende, bei Körpertemperatur reaktive Antikörper oder Immunzellen festgestellt werden, deren Spezifität sich gegen ein Antigen richtet, das mit der Lokalisation der Erkrankung in Zusammenhang steht.

- 2) Die Antikörper sollten isoliert und vor allem auf ihre pathogenen Eigenschaften überprüft werden.
- 3) Das Antigen sollte definiert und ebenfalls isoliert werden.
- 4) Mit dem Antigen sollten im Tierversuch Antikörper und/oder Immunzellen mit der gleichen Spezifität wie beim Menschen erzeugt werden können.
- 5) Das aktiv immunisierte Tier sollte ähnliche Veränderungen aufweisen wie dies beim Menschen der Fall ist.
- 6) Die Erkrankung sollte durch Übertragung von Autoantikörpern und/oder Autoimmunzellen auf andere Individuen bei diesen ebenfalls - zumindest vorübergehend - erzeugt werden können.
- 7) Ein Beweis wäre dafür zu erbringen, auf welche Weise die Autonomisierung der Autoimmunisierung und der Autoaggression, d. h., die "self-perpetuation", abläuft und damit zum klinischen Bild der Erkrankung führt.

Diese Kriterien sind in der vorliegenden Studie noch nicht erfüllt. Daß jedoch auch ein Vorgehen, wie wir es gewählt haben, einen Hinweis auf das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung geben kann, dafür sei abschließend ein Zitat aus der Arbeit von Moeschlin über die "Behandlung der Autoimmunerkrankungen" aus dem Jahre 1971 wiedergegeben. Er schreibt: "Indirekt beweisend für das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung ist auch der klinische Erfolg einer IST (= Immunsuppressive Therapie; Anmerk. d. Verf.), wie z. B. bei der Colitis ulcerosa, wo die Ursache lange Zeit unklar war, die heutigen guten Erfolge der IST aber beweisen, daß es sich auch hier um eine Autoimmunerkrankung handelt".

H. ZUSAMMENFASSUNG

Grundlage der vorliegenden Arbeit ist die Tatsache, daß es beim unilateralen Kryptorchismus des Menschen nicht nur zu einer starken Schädigung des dystopen, nicht deszendierten Hodens kommt, sondern auch der orthotope, deszendierte Hoden zu einem hohen Prozentsatz erhebliche histologische Veränderungen aufweist.

In Tierversuchen, wie sie von Shirai und Weißbach an Hunden durchgeführt worden sind, konnte gezeigt werden, daß auch ein künstlich erzeugter unilateraler Kryptorchismus zu ähnlichen pathologischen Hodenveränderungen wie beim Menschen führt.

Eine Ursache für die Schädigung auch des orthotopen Hodens beim unilateralen Kryptorchismus konnte bisher nicht gefunden werden.

Ziel der eigenen Untersuchung war es vor allem, eine mögliche Ursache dieser Veränderungen aufzudecken. Wir gingen dabei von der Hypothese aus, daß ein Autoimmunmechanismus den Hodenveränderungen ursächlich zugrunde liegen könnte.

Um dies nachzuweisen, gingen wir folgendermaßen vor: Bei 8 Wochen alten, praepuberalen Schäferhundbastarden wurde für die Dauer von 3 Monaten ein experimenteller unilateraler Kryptorchismus erzeugt. Einer Gruppe dieser Hunde wurde für die Dauer des Versuchs das Immunsuppressivum Azathioprin (IMUREK^R) verabreicht. Eine weitere Gruppe von Hunden blieb bei sonst gleichen Bedingungen ohne dieses Medikament. Am Ende des Versuchs wurden bei allen Hunden sowie bei einer Kontrolltiergruppe jeweils beide Hoden entfernt und histologisch untersucht. Als Parameter der Hodenentwicklung dienten der Tubulusdurchmesser sowie die Zahl der Spermatogonien pro Tubulus-

querschnitt. Auf eine Anfangsbiopsie haben wir bewußt verzichtet, um eine dadurch eventuell auftretende und das Untersuchungsergebnis verfälschende Autoimmunisierung zu verhindern.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

- Die Tubulusdurchmesser der Hunde, die kein Azathioprin erhalten hatten, lagen bei den dystopen Hoden um 44,2 %, bei den orthotopen Hoden um 25,5 % unter dem Mittelwert der Kontrolltierhoden; bei den mit Azathioprin behandelten Tieren waren es nur 39 % resp. 22,7 %.
- Die mit Azathioprin behandelten Hunde wiesen einen um 9,3 % größeren Tubulusdurchmesser der dystopen Hoden und einen um 3,7 % größeren der orthotopen Hoden auf als die entsprechenden Hoden der unbehandelten Tiere. Beide Werte sind jedoch statistisch nicht signifikant.
- Die Zahl der Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt lag bei den Hunden, die kein Azathioprin erhalten hatten, in den dystopen Hoden um 88,0 %, in den orthotopen Hoden um 56,9 % unter dem Mittelwert der Kontrolltierhoden; bei den mit Azathioprin behandelten Hunden waren es nur 73,4 % resp. 23,7 %. Die mit Azathioprin behandelten Tiere wiesen in den dystopen Hoden um 120,9 %, in den orthotopen Hoden um 77,1 % mehr Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt auf als die entsprechenden Hoden der unbehandelten Tiere. Beide Werte sind statistisch signifikant.

Aus den Ergebnissen lassen sich folgende Schlußfolgerungen ziehen:

- 1) Die Ergebnisse von Shirai und Weißbach werden durch unsere Arbeit bestätigt, d. h., beim experimentellen unilateralen Kryptorchismus des Hundes kommt es sowohl zu einer Schädigung der dystopen als auch der orthotopen Keimdrüse.

- 2) Unter dem Einfluß des immunsuppressiv wirksamen Azathioprin kommt es zu einer positiven Beeinflussung der gestörten Hodenentwicklung. Dieses Phänomen tritt bei der Spermatogonienzahl pro Tubulusquerschnitt deutlicher zutage als beim Tubulusdurchmesser.
- 3) Unter Berücksichtigung der Wirkungsweise des Azathioprin gewinnt die Hypothese, daß den pathologischen Hodenveränderungen beim Kryptorchismus Autoimmunmechanismen zugrunde liegen, an Wahrscheinlichkeit. Damit ließe sich erklären, warum beim unilateralen Kryptorchismus neben dem dystopen auch der orthotope Hoden von den pathologischen Veränderungen betroffen ist.

Als Ursache für die Autosensibilisierung wird die seit langer Zeit bekannte Temperaturdifferenz zwischen Abdomen und Skrotalsack von etwa 2°C diskutiert, in der Vorstellung, daß diese geringe Temperaturdifferenz genügt, um im Hoden auf molekularer bzw. makromolekularer Ebene Veränderungen zu erzeugen, die zum Auftreten neuer, potentiell antigener Determinanten führen und/oder die normale anatomische Abgeschlossenheit des Hodengewebes gegenüber dem Immunsystem aufheben können.

I. LITERATURVERZEICHNIS

- ALBESCU, J.Z., C. BERGADA und M. CULLEN: Male fertility in patients treated for cryptorchidism before puberty. Fertil. Steril. 22, 829 (1971)
- ALNOR, P. und H. HARTIG: Das funktionelle Ergebnis nach Kryptorchismusoperationen. Chirurg 25, 294 (1954)
- AMIEL, J.L.: Die Immunsuppression. Münch. med. Wschr. 112, 497 (1970)
- ANDLER, W., W. WAHLEN, O. KAUSCH, D. KRÄMER und W. RURAINSKI: Testikular endocrine function and cyclophosphamide in prepubertal and pubertal patients. Helv. paediat. Acta 30, 275 (1975)
- ANKERHOLD, J. und C. GRESSMANN: Hodendescensusstörungen beim frühkindlichen Hirnschaden. Z. Kinderheilkd. 107, 15 (1969)
- ANSBACHER, R., K. KEUNG-YEUNG und J.C. WURSTER: Sperm antibodies in vasectomized men. Fertil. Steril. 23, 640 (1972)
- ANSBACHER, R.: Vasectomy: sperm antibodies. Fertil. Steril. 24, 788 (1973)
- ANSBACHER, R. und M.P. GANGAI: Testicular biopsy: sperm antibodies. Fertil. Steril. 26, 1239 (1975)
- ARBEITER, K.: Zum Malescensus testis beim Hund. tierärztl. prax. 3, 129 (1975)

- ARONSON, S., E. YAMAMOTO, E. GOODNER und R. O'CONNOR: The occurrence of an auto-antiuveal antibody in human uveitis. Arch. Ophthal. 72, 621 (1964)
- ARONSON, S.: Experimental allergic uveitis. Uveitis following immunization to homologous and heterologous uveal and retinovitreal preparations. Arch. Ophthal. 80, 235 (1968)
- ATKINSON, P.M.: The effect of unilateral experimental cryptorchidism and subsequent orchidopexy upon maturation of the contralateral scrotal testicle of the guinea-pig. Brit. J. Surg. 60, 258 (1973)
- BANDHAUER, K. und H. MARBERGER: Spermagglutinins in diseases of epididymis. Fertil.Steril. Proc. World Cong. 1966 Exc. Med. Found. 781 (1967)
- BARNIKOL, H.U. und K.O. VORLAENDER: Voraussetzungen und erste Ergebnisse zur therapeutischen Anwendung des Azathiopurins (Imuran) beim chronisch-progredienten Gelenkrheumatismus und bei sog. Kollagenkrankheiten. Med. Welt 160 (1967)
- BAY, V., P. MATTHAES und C. SCHIRREN: Morphologische Befunde bei Hodenhochstand. Chirurg 39, 331 (1968)
- BAY, V., E. CARSTENSEN und P. MATTHAES: Die operative Behandlung der Hodendescensusstörungen. pädiat. prax. 8, 665 (1969)
- BECKER, H. und K.H. GASTEYER: Behandlung der Lageanomalien des Hodens. Med. Klin. 14, 644 (1969)
- BERGSTRAND, C.G. und O. QVIST: Late prognosis in patients operated upon for bilateral cryptorchism. Symp. Inter. Fertil. Assoc. 25.4.1964, Amsterdam

- BIERICH, J.R.: Moderne Gesichtspunkte zum Problem des Hoden-
hochstandes. Internist 8, 42 (1967)
- BISHOP, D.W.: Aspermatogenesis induced by testicular anti-
gen uncombined with adjuvant. Proc. Soc. expt. Biol.
Med. 107, 116 (1961)
- BISHOP, D.W., R. NARBAITZ und M. LESSOF: Induced aspermato-
genesis in adult guinea pigs injected with testicular
antigen and adjuvant in neonatal stages. Dev. Biol.
3, 444 (1961)
- BISHOP, D.W. und G.L. CARLSON: Immunologically induced asper-
matogenesis in guinea pigs. Ann. N. Y. Acad. Sci. 124,
247 (1965)
- BLACKSHAW, A.W. und P.F. MASSEY: The recovery of spermato-
genesis in the rat testis after heat-induced degene-
ration. J. Reprod. Fertil. 28, 142 (1972)
- BLACKSHAW, A.W., D. HAMILTON und P.F. MASSEY: Effect of scro-
tal heating on testicular enzymes and spermatogenesis
in the rat. Aust. J. biol. Sci. 26, 1395 (1973)
- BLÄKER, F., K. FISCHER und G. LANDBECK: Quantitative Analy-
sen der Immunglobuline (Ig A, Ig G, Ig M) während
zytostatischer Behandlung. Dtsch. med. Wschr. 91, 2259
(1966)
- BLÄKER, F.: Langzeitbehandlung nephrotischer Syndrome und
chronischer Glomerulonephritiden im Kindesalter. Mschr.
Kinderheilkd. 118, 498 (1970)
- BLUM, E.: Hormonbehandlungen bei Deszensusstörungen des Ho-
dens (Ergebnisse von 125 behandelten Knaben). Wien.
med. Wschr. 50, 912 (1971)

- BOREL, Y. und R. SCHWARTZ: Inhibition of immediate and delayed hypersensitivity in the rabbit by 6 - Mercaptopurine. J. Immunol. 92, 754 (1964)
- BRAMBLE, F.J., A.L. HOUGHTON, S. ECCLES, A. O'SHEA und H.S. JACOBS: Reproductive and endocrine function after surgical treatment of bilateral cryptorchidism. Lancet I 311 (1974)
- BRANDESKY, G. und H. REGELE: Histologische Untersuchungen beim Leistenhoden. Mschr. Kinderheilkd. 121, 611 (1973)
- BREITENECKER, G., G. LUNGLMAYR, H.G. GOSLAR und P. GRIGORIADIS: Zur Wirkung eines Milzdialysates auf die Funktion des Rattenhodens. Urol. int. 28, 364 (1973)
- BRINKMEYER, B., H. LOEW und W. RITZERFELD: Tierexperimentelle Studien zur Antikörperbildung unter Azathioprineinfluß. Int. J. clin. Pharmacol. 4, 408 (1971)
- BROOKE, B.N., D.C. HOFFMANN und E.T. SWARBRICK: Azathioprine for Crohn's disease. Lancet II, 612 (1969)
- BROWN, P.C., L.E. GLYNN und E.J. HOLBOROW: The pathogenesis of experimental allergic orchitis in guinea-pigs. J. Path. Bact. 86, 505 (1963)
- BROWN, P.C., L.E. GLYNN und E.J. HOLBOROW: The dual necessity for delayed hypersensitivity and circulating antibody in the pathogenesis of experimental allergic orchitis in guinea-pigs. Immunology 13, 307 (1967)
- BROWN, P.C. und L.E. GLYNN: The early lesion of experimental orchitis in guinea-pigs: an immunological correlation. J. Path. 98, 277 (1969)

- BROWN, P.C., J. DORLING und L.E. GLYNN: Ultrastructural changes in experimental allergic orchitis in guinea-pigs. *J. Path.* 106, 229 (1972)
- BRUNNER, G., E. PERINGS und W. CREUTZFELDT: Ergebnisse eines Auslaßversuches einer Azathioprin-Langzeitbehandlung bei Patienten mit chronisch-aggressiver Hepatitis. *Z. Gastroenterol.* 11, 637 (1973)
- BURNET, F.M.: The clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge University Press, London, 1959
- BUSTOS-OBREGON, E., M. COUROT, J.E. FLECHON, M.T. HOCHEREAU DE REVIERS und A.F. HOLSTEIN: Morphological appraisal of gametogenesis. Spermatogenetic process in mammals with particular reference to man. *Andrologia* 7, 141 (1975)
- CACCIARI, E., A. CICOGNANI, P. PIRAZZOLI, F. ZAPPULLA, P. TASSONI, F. BERNARDI und S. SALARDI: Hypophyso-gonadal function in the cryptorchid child: differences between unilateral and bilateral cryptorchids. *Acta endocr.(Kbh)* 83, 182 (1976)
- CALNE, R.Y.: The rejection of renal homografts. Inhibition in dogs by 6 - mercaptopurine. *Lancet* I, 417 (1960)
- CALNE, R.Y.: Observations on renal homotransplantation. *Brit. J. Surg.* 48, 384 (1961a)
- CALNE, R.Y.: Inhibition of the rejection of renal homografts in the dog by purine analogues. *Transplantation Bull.* 28, 65 (1961b)
- CANLORBE, P.: Problems of cryptorchidism. *Helv. Paediat. Acta Suppl.* 34, 47 (1974)

- CARLO, D.J., A. HAGOPIAN, J.J. JACKSON, G.A. LIMJUCO und E.H. EYLAR: Experimental allergic orchitis and aspermatogenesis. VI. Transfer of allergic orchitis with immune cells. *J. Immunol.* 116, 619 (1976)
- CHALMERS, A.H., T. BURDORF und A.W. MURRAY: Immunosuppression by 9 - alkyl - 6 - thiopurines. *Biochem. Pharmac.* 21, 2662 (1972)
- CHARNY, C.W., A.S. CONSTON und D.R. MERANZE: Development of the testis: A histological study from birth to maturity with some notes on abnormal variations. *Fertil. Steril.* 3, 461 (1952)
- CHARNY, C.W. und W. WOLGIN: Cryptorchism. Paul B. Hoeber, New York 1957
- CLEGG, E.J.: Studies on artificial cryptorchidism: compensatory changes in the scrotal testes of unilaterally cryptorchid rats. *J. Endocrin.* 33, 259 (1965)
- COLLINS, R.C.: Experimental studies on sympathetic ophthalmia. *Amer. J. Ophthal.* 32, 1687 (1968)
- COOPER, E.R.A.: The histology of the retained testis in the human subject at different ages and its comparison with the scrotal testis. *J. Anat.* 64, 5 (1929)
- CORLEY, Ch.C., H.E. LESSNER und W.E. LARSEN: Azathioprine therapy of "autoimmune" diseases. *Am. J. Med.* 41, 404 (1966)
- COUR-PALAIS, I.J.: Spontaneous descent of the testicle. *Lancet* I, 1403 (1966)

- DANIELI, G., P.R. DALMONTE und M. MONTRINI: Anwendung von Azathioprin bei chronischer Hepatitis. Münch. med. Wschr. 112, 503 (1970)
- DAUM, R., G. FRIES und W.Ch. HECKER: Postoperative Komplikationen, klinische Nachuntersuchungen und Kerngeschlechtsbestimmungen beim Maldescensus testis. Z. Kinderchir. 7, 436 (1969)
- DAVIS, J.R. und C.F. FIRLIT: The germinal epithelium of cryptorchid testes experimentally induced in prepubertal and adult rats. Fertil. Steril. 17, 187 (1966)
- DE GROOT, G.W., C. FAIMAN und J.S.D. WINTER: Cyclophosphamide and the prepubertal gonad: A negative report. J. Pediat. 84, 123 (1974)
- DE JONG, F.H., A.H. HEY und H.J. VAN DER MOLEN: Effects of gonadotrophins on the secretion of oestradiol-17- β and testosterone by the rat testis. J. Endocrin. 57, 277 (1973)
- DE LA BALZE, F.A., R.A. MANCINI, F. ARRILLAGA et al.: Histologic study of the undescended human testis during puberty. J. clin. Endocrinol. 20, 286 (1960)
- DEMING, C.L.: The evaluation of hormonal therapy in cryptorchidism. J. Urol. 68, 354 (1952)
- DEUTSCHE WELLCOME G.m.b.H.: Wissenschaftlicher Prospekt zu Imurek^R.
- DOEPFMER, R.: in: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. VI/3, Springer, Berlin 1960
- DOEPFMER, R. und W. NIENABER: Die einseitige Hodendystopie (Kryptorchismus). Münch. med. Wschr. 46, 2096 (1964)

- DONDERO, F. und A. ISIDORI: Autoimmunisation antitesticulaire chez l'homme. Ann. Endocrinol. (Paris), 33, 417 (1972)
- EHRlich, R.M., L.J. DOUGHERTY, P. TOMASHEESKY und J.K. LATTIMER: Effect of gonadotropin in cryptorchism. J. Urol. 102, 793 (1969)
- EISENHUT, L. und R. HOHENFELLNER: Die Spätergebnisse der Kryptorchismusbehandlung und die resultierenden Folgerungen für die prophylaktische Medizin. Ann. paed. 203, 157 (1964)
- ELION, G.B. et al: A summary of investigations with 6-((1-Methyl-4-Nitro-5-imidazolyl)thio)purine (B.W. 57-322). Cancer Chemotherapy Reports No. 14, 93 (1961)
- ELION, G.B.: Biochemistry and pharmacology of purine analogues. Fed. Proc. 26, 898 (1967)
- ELSCHNIG, A.: Studien zur sympathischen Ophthalmie. IV. Die antigene Wirkung der Augenpigmente. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. 79, 428 (1911)
- EYQUEM, A. und H. KRIEG: Experimental autosensitization of the testis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 124, 270 (1965)
- FAIRLEY, K.F., J.U. BARRIE und W. JOHNSON: Sterility and testicular atrophy related to cyclophosphamide therapy. Lancet I, 568 (1972)
- FANCONI, G.: Die Kollagenkrankheiten im Rahmen der Autoimmunkrankheiten. Münch. med. Wschr. 108, 633 (1966)
- FERNANDEZ COLLAZO, E., E. THIERER und R.E. MANCINI: Immunologic and testicular response in guinea pigs after unilateral thermal orchitis. J. Allergy Clin. Immunol. 49, 167 (1972)

- FINK, U.: Immunosuppressive Therapie. Med. Klin. 64, 1069 (1969)
- FISCHER, K.: Zur immunsuppressiven Therapie in der Behandlung chronischer Erkrankungen. Mschr. Kinderheilkd. 118, 493 (1970)
- FISCHER, K.: Physiologische und pathologische Immunreaktionen, Reaktionssyndrome. In: Lehrbuch der Kinderheilkunde, hrsg, v. G. Joppich; G. Fischer, Stuttgart 1975
- FREISE, J., B. MAY und E. SCHMIDT: Cholestatischer Ikterus nach Azathioprin. Dtsch. med. Wschr. 101, 1223 (1976)
- FREUND, J., M.M. LIPTON und G.E. THOMPSON: Aspermatogenesis in the guinea-pig induced by testicular tissue and adjuvants. J. Exp. Med. 97, 711 (1953)
- FREUND, J., M.M. LIPTON und G.E. THOMPSON: Impairment of spermatogenesis in the rat after cutaneous injection of testicular suspension with complete adjuvants. Proc. Soc. expt. Biol. Med. 87, 408 (1954)
- FRIBERG, J. und B. KJESSLER: Sperm-agglutinating antibodies and testicular morphology in 59 men with azoospermia or cryptozoospermia. Am. J. Obstet. Gynecol. 121, 987 (1975)
- FRICK, J. und H. MARBERGER: Zum Problem der Retentio testis. Wien. klin. Wschr. 77, 213 (1965)
- FRIOU, G.J.: Current knowledge and concepts of the relationship of malignancy, autoimmunity and immunologic diseases. Ann. N. Y. Acad. Sci. 230, 23 (1974)

- FRISCH, H.: Zur Therapie des pathologischen Hodenhochstandes (kurze Mitteilung). Pädiatrie u. Pädologie 8, 98 (1973)
- GARDNER, P.J. und P.D. SHERVEY: An ultrastructural and histochemical study of autoimmune aspermatogenesis in the rat testis. Z. Zellforsch. 147, 191 (1974)
- GASSER, G.: Kryptorchismus. Urologe 2, 316 (1963)
- GASSER, G., G. HÖCHTL und H. HOLZNER: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Hodenbiopsie.
- GASSNER, F.X. und H.J. HILL: Testicular biopsy in the bull: II. Effect on morphology of testes. Fertil. Steril. 6, 290 (1955)
- GERHARTZ, H.: Die immunsuppressive Wirkung der Zytostatika in der Klinik. Praxis 59, 1049 (1970)
- GJONE, E., N.P. BOYE und J.-P. BLOMHOFF: Azathioprin treatment in active chronic hepatitis. Acta med. scand. 193, 109 (1973)
- GOERIGK, H.: Ergebnisse der Behandlung des Hodenhochstandes mit humanem Choriongonadotropin im Kindesalter. Inaug.-Dissertation, München 1968
- GOLBY, M.: Fertility after renal transplantation. Transplantation 10, 201 (1970)
- GORDON, D.L., A.B. BARR, J.E. HERRIGEL und C.A. PAULSEN: Testicular biopsy in man. I. Effect upon sperm concentration. Fertil. Steril. 16, 522 (1965)

GRIFFITHS, J.: zit. n. PLÖEN, L. (1972)

GROB, P.J.: Heutiger Stand der immunsuppressiven Therapie bei nicht-neoplastischen Affektionen. Schweiz. med. Wschr. 100, 703 (1970)

GROSS, R.E. und T.C. JEWETT JR.: Surgical experiences from 1222 operations for undescended testis, J. Amer. Med. Ass. 160, 634 (1956)

GÜNTHER, E.: Immunologie der männlichen Infertilität. Hautarzt 20, 433 (1969)

GÜNTHER, E.: Die immunologisch bedingte Orchitis. Andrologie 4, 157 (1972)

GUPTA, D. und H. BUTLER: Excretion of testosterone and epitestosterone glucuronid in preschool, preadolescent and adolescent children. Steroids 14, 343 (1969)

HADZISELIMOVIĆ, F. und H. SEGUCHI: Elektronenmikroskopische Untersuchungen beim Kryptorchismus. Z. Kinderchir. 12, 376 (1973)

HADZISELIMOVIĆ, F., B. HERZOG und H. SEGUCHI: Surgical correction of cryptorchism at 2 years: electron microscopic and morphometric investigations. J. Pediatr. Surg. 10, 19 (1975)

HAENSCH, R.: Fluoreszenzimmunologische Spermienautoantikörper-Befunde bei männlichen Fertilitätsstörungen. Arch. Gynäk. 208, 91 (1969)

HAENSCH, R.: Autoimmunpathologische Fertilitätsstörungen des Mannes. Spermagglutininbestimmungen und fluoreszenzimmunologischer Spermatozoen-Autoantikörper-Nachweis. Fortschr. Med. 88, 202 (1970)

- HAENSCH, R.: Spermatozoen-Autoimmunphänomene bei Genitaltraumen und Verschußazoospermie (Spermagglutinin-Befunde und immunfluoreszenz-immunologischer Autoantikörnernachweis). *Andrologie* 5, 147 (1973)
- HAGOPIAN, A., J.J. JACKSON, D.J. CARLO, G.A. LIMJUCO und E.H. EYLAR: Experimental allergic orchitis. III. Isolation of spermatozoal glycoproteins and their role in allergic aspermatogenetic orchitis. *J. Immunol.* 115, 1731 (1975)
- HAMERLYNCK, J.V.T.H. und Ph. RÜMKE: A test for the detection of cytotoxic antibodies to spermatozoa in man. *J. Reprod. Fertil.* 17, 191 (1968)
- HAND, J.R.: Undescended testes: report of 153 cases with evaluation of clinical findings, treatment, and results on follow up to 33 years. *J. Urol.* 75, 973 (1956)
- HANSEN, T.S.: Fertility in operatively treated and untreated cryptorchism. *Acta chir. scand.* 94, 117 (1946)
- HARTMANN, F.: Krankheiten als Folge der Selbstverkenennung und Selbstzersetzung von Geweben. *Klin. Wschr.* 47, 581 (1969)
- HECKER, W.Ch. und F. BRAREN: Zur Therapie der Hodenretention unter besonderer Berücksichtigung des Zeitfaktors. *Ärztl. Wschr.* 13, 83 (1958)
- HECKER, W.Ch., R. DAUM, H. HIENZ und O. HAIDERER: Beitrag zum Kryptorchismusproblem unter besonderer Berücksichtigung der Ergebnisse von Hodenbiopsien. *Dtsch. med. Wschr.* 89, 2177 (1964)

- HECKER, W.Ch., H.A. HIENZ, R. DAUM und G. HOLLMANN: Zum Kryptorchismusproblem. Vergleichende morphologische und statistische Untersuchungen an beiden Hoden bei ein- und beidseitiger Dystopie. Dtsch. med. Wschr. 92, 786 (1967)
- HECKER, W.Ch.: Zur Therapie der Hodendystopie (Maldescensus testis). Mschr. Kinderheilkd. 116, 200 (1968)
- HECKER, W.Ch.: Neue Gesichtspunkte zum Kryptorchismusproblem. Münch. med. Wschr. 113, 1125 (1971)
- HECKER, W.Ch., H.A. HIENZ und W. MENGEL: Frühbehandlung des Maldescensus testis. Eine Konsequenz neuer bioptischer Untersuchungen. Dtsch. med. Wschr. 97, 1325 (1972)
- HECKER, W.Ch.: Behandlung des Maldescensus testis. Hautarzt 25, 108 (1975)
- HEDINGER, Ch.: Über den Zeitpunkt frühest erkennbarer Hodenveränderungen beim Kryptorchismus des Kleinkindes. Verh. Dtsch. Ges. Path. 55, 172 (1971)
- HEKMAN, A. und Ph. RÜMKE: The antigens of human seminal plasma. With special reference to lactoferrin as a spermatozoa-coating antigen. Fertil. Steril. 20 312 (1969)
- HERMANN, G., E. LITTMANN, K. SESTERHENN und G. DOSTAL: Vergleichende kinetische Untersuchungen über die Suppression der primären cellulären Immunantwort durch verschiedene immunsuppressive Substanzen. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 78, 853 (1972)
- HILL, H.J. und F.X. GASSNER: Testicular biopsy in the bull: I. Effect on quality of semen. Fertil. Steril. 6, 215 (1955)

- HILSCHER, W.: zit. n. WEISSBACH, L. (1975)
- HITCHINGS, G.H. und G.B. ELION: Chemical suppression of the immune response. *Pharmacol. Rev.* 15, 365 (1963)
- HJORT, T., S. HUSTED und P. LINNET-JEPSEN: The effect of testis biopsy on autosensitization against spermatozoal antigens. *Clin. Exp. Immunol.* 18, 201 (1974)
- HOENSCH, H.: Die Behandlung der chronisch-aggressiven Hepatitis. *Fortschr. Med.* 89, 1290 (1971)
- HÖSLI, P.O.: Zur Problematik der Behandlung des Kryptorchismus. *Acta urol.* 2, 107 (1971)
- HOFSTÄTTER, R.: zit. n. GOERIGK, H. (1968)
- HOLZNER, H. und G. GASSER: Hodenbiopsie beim Kryptorchismus. *Wien. med. Wschr.* 116, 311 (1966)
- HOPPE, J. und H. GERHARTZ: Autoimmunisationskrankheiten. *Internist* 6, 115 (1965)
- HORTLING, H., A. DE LA CHAPELLE, C.-J. JOHANSSON, M. NIEMI und M. SULAMAA: An endocrinologic follow-up study of operated cases of cryptorchism. *J. clin. Endocrin. Metabol.* 27, 120 (1967)
- HUMPHREY, J.H. und R.G. WHITE: Kurzes Lehrbuch der Immunologie. Thieme, Stuttgart 1972
- HUSSMANN, H., H. HÜBNER und W. BÖKE: Zur Frage nach der Immunogenese der sympathischen Ophthalmie. (Intra-peritoneale Bulbusimplantation beim Kaninchen). *Albrecht v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthalm.* 185, 22 (1972)

- IBACH, B.: Stadieneinteilung der normalen Spermatogenese des Hundes und Einbau von H^3 -Thymidin in die Spermatozyten I des orthotopen Hodens bei experimentell unilateralem Kryptorchismus. Inaug.-Dissertation, Bonn 1974
- IBACH, B., L. WEISSBACH und K. WESENER: Effect of human chorionic gonadotrophin on the dog seminiferous tubule, with and without experimental unilateral cryptorchism. Urological Research 3, 25 (1975)
- INANO, H. und B. TAMAOKI: Effect of experimental bilateral cryptorchidism on testicular enzymes related to androgen formation. Endocrinology 83, 1074 (1968)
- ISIDORI, A., F. DONDERO und L.A. GARUFI: Rilieri di immunopatologica nel testicole umane. Folia Endocr. 21, 271 (1968)
- ISIDORI, A., F. DONDERO und D. LOMBARDO: Autoimmunization in male infertility. Communication to 2nd International Symp. on Immunology of Reproduction, Varna 1971
- JENDRICKE, K., K. RAGER, E. SCHÄFER und I. REISERT: Vorläufige Ergebnisse klinischer, biochemischer und anatomischer Untersuchungen bei Maldescensus testis. Mschr. Kinderheilkd. 121, 634 (1973)
- JOB, J.-C., Ph.E. GARNIER, J.-L. CHAUSSAIN, J.E. TOUBLANC und P. CANLORBE: Effect of synthetic luteinizing hormone-releasing hormone on the release of gonadotropins in hypophysogonadal disorders of children and adolescents. IV. Undescended Testes. J. Pediat. 84, 371 (1974)
- JOHNSON, M.H.: An immunological barrier in the guinea-pig testis. J. Path. 101, 129 (1970)

- JOFFICH, I.: Malescensus testis unter besonderer Berücksichtigung des Zeitpunktes der Therapie. Fortschr. Med. 90, 3 (1972)
- KADEN, J.: Grundfragen der Transplantationsimmunologie. Dtsch. Ges.wesen 28, 625 (1973)
- KANTOR, G.L. und F.J. DIXON: Transfer of experimental allergic orchitis with peritoneal exsudate cells. J. Immun. 108, 329 (1972)
- KARCHER, G.: Die Fertilität des behandelten pathologischen Hodenhochstandes (Bauch- und Leistenhoden) unter besonderer Berücksichtigung des Zeitpunktes der hormonellen bzw. operativen Therapie. Langenbecks Arch. klin. Chir. 317, 288 (1967)
- KASPER, H., H.-D. ZIMMERMANN und E. NÄGELE: Azathioprinbehandlung bei Enteritis regionalis (Morbus Crohn). Dtsch. med. Wschr. 95, 1261 (1970)
- KEITEL, W.: Immunsuppressive Therapie. Zschr. ärztl. Fortbild. 65, 847 (1971)
- KIERSZENBAUM, A.L. und R.E. MANCINI: Structural changes manifested by sertoli cells during experimental allergic orchitis in guinea-pigs. J. Reprod. Fertil. 33, 119 (1973)
- KIESEWETTER, W.B., W.R. SHULL und G.H. FETTERMAN: Histological changes in the testis following anatomically successful orchidopexy. J. Pediat. Surg. 4, 59 (1969)
- KLEIN, G. und R. KALB: Die immunsuppressive Therapie der Rheumatoiden Arthritis (progredient chronische Polyarthrititis) mit Azathioprin. Z. Rheumaforschung 28, 1 (1969)

- KLOSTERHALFEN, H.: Beziehungen zwischen Andrologie und Urologie. Internist 8, 34 (1967)
- KNAUTH, H. und J. POTEMPA: Hodenretention und Fertilität. Urol. int. 15, 77 (1963)
- KNORR, D.: Die Choriongonadotropin- Behandlung der Retentio testis und ihre endokrinen Nebenwirkungen. Fortschr. Med. 81, 910 (1963)
- KNORR, D.: Über die Ausscheidung von freiem und glucuronsäuregebundenem Testosteron im Kindes- und Reifungsalter. Acta endocrinol. (Kbh) 54, 215 (1967)
- KNORR, D.: Diagnose und Therapie der Descensusstörungen des Hodens. pädiat. prax. 9, 299 (1970)
- KNORR, D.: Keimdrüsenerkrankungen. Mschr. Kinderheilkd. 121, 631 (1973)
- KOCH, H., G. RAHLF, A. VON ZUR MÜHLEN, J. KÖBBERLING und H.J. WENDENBURG: Endokrinologische und morphologische Untersuchungen beim Maldescensus testis. Dtsch. med. Wschr. 100, 683 (1975)
- KÖNIG, A., E. PERINGS, W. HUNSTEIN, D. SMIDT und E. HARMS: Der Einfluß von Azathioprin auf die Oestrogenausscheidung nach Ovartransplantation bei Schweinen. Symp. Dtsch. Ges. Endokrinol. 15, 163 (1969)
- KÖRNER, F.: Diagnose und Therapie der malignen Hodentumoren. F. Enke, Stuttgart 1970
- KRAUSE, H.-H.: Qualitative und quantitative Untersuchungen an spontan dystopen Rattenhoden. Andrologie 4, 45 (1972)

- KRAUSE, W. und W. MEYHÖFER: Unterdrückung spermaagglutinierender Autoantikörper im Serum durch Azathioprin (Imurek^R). *Hautarzt* 24, 551 (1973)
- KREIBICH, H. und H. KÖSTLER: Der sogenannte Kryptorchismus aus chirurgischer und andrologischer Sicht. *Dtsch. Ges.wesen* 28, 67 (1973)
- LAGRUE, G. und J. BARIÉTY: Primäre Glomerulopathien - Therapie mit Kortikoiden und Zytostatika (Immunsuppression) *Münch. med. Wschr.* 112, 515 (1970)
- LANDES, E. und H. MÜLLER: Männliche Fertilitätsstörungen. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie aus andrologischer Sicht. *Fortschr. Med.* 91, 163 (1973)
- LANGE, J.C.: Les cryptorchidies. *Ann. Pediatr. (Paris)* 13, 249 (1966)
- LANNA, J.M., J.C. LANNA und A. ROCHA FICHO: Contribuição da histopatologica testicular para o estudo da criptorquia. *Hospital (Rio d. J.)* 68, 1391 (1965)
- LANSAC, J., F. CHAVRIER, J.-A. GRIMAUD und D. ANDRÉ: Étude histologique et immunologique du testicule après ligature des déférents chez le chien. *J. Gyn. Obst. Biol. Repr.* 5, 5 (1976)
- LARON, Z. und E. ZILKA: Compensatory hypertrophy of testicle in unilateral cryptorchidism. *J. clin. Endocrinol. Metabol.* 29, 1409 (1969)
- LEE, L.P.K.: Temperature effect on the permeability of plasma membrane of advanced germinal cells of the rat testis. *Can. J. Biochem.* 52, 586 (1974)

- LEVINE, S. und R. SOWINSKI: Allergic inflammation, infarction and induced localization in the testis. Am. J. Path. 59, 437 (1970)
- LUDWIG, G. und J. POTEPA: Der optimale Zeitpunkt der Behandlung des Kryptorchismus. Dtsch. med. Wschr. 100, 680 (1975)
- MAAS, D.: Antikernfaktoren. Nachweis und klinisch-diagnostische Bedeutung. Med. Klin. 64, 1302 (1969)
- MACK, W.S., L.S. SCOTT, M.A. FERGUSON-SMITH und B. LENNOX: Ectopic testis and true undescended testis: a histological comparison. J. Path. Bact. 82, 439 (1961)
- MACKAY, I.R., S. WEIDEN und B. UNGAR: Treatment of active chronic hepatitis and lupoid hepatitis with 6-mercaptopurine and azathioprine. Lancet I, 899 (1964)
- MACKAY, I.R.: Immunosuppressive drugs and chronic hepatitis. Med. J. Australia 1/23, 1207 (1972)
- MADERSBACHER, H., S. KÖVESDI und J. FRICK: Zur Fertilität beim einseitigen Kryptorchismus. Urologe (A) 11, 210 (1972)
- MAIER, W. und W. SPANN: Die Bedeutung der rechtzeitigen Behandlung des Hodenhochstandes für die Fertilität. Dtsch. med. Wschr. 87, 1697 (1962)
- MANARANG-PANGAN, S. und S.J. BEHRMAN: Spermatotoxicity of immune sera in human infertility. Fertil. Steril. 22, 145 (1971)
- MANCINI, R.E., E. ROSEMBERG, M. CULLEN et al.: Cryptorchid and scrotal human testis. I. Cytological, cytochemi-

cal and quantitative studies. J. clin. Endocrinol. 25, 927 (1965 a)

MANCINI, R.E., J.A. ANDRADA, D. SARACENI, A.E. BACHMANN, J.C. LAVIERI und M. NEMIROVSKY: Immunological and testicular response in man sensitized with human testicular homogenate. J. clin. Endocrinol. 25, 859 (1965 b)

MANCINI, R.E., H. HUIDOBRO, E. FERNÁNDEZ-COLLAZO und R. MONASTIRSKY: Detection of a kinin substance in the testis of guinea pigs after induced allergic orchitis. Proc. Soc. expt. Biol. Med. 123, 227 (1966)

MANCINI, R.E., R. MONASTIRSKY, E. FERNÁNDEZ-COLLAZO et al.: Cytotoxic action of antispermatic antibodies on guinea pig germinal cells in vitro. Fertil. Steril. 20, 779 (1969)

MANCINI, R.E., A. MAZZOLLI und E. THIERER: Immunological and testicular response of guinea pigs sensitized with homogenate from homologous thermal injured testis. Proc. Soc. expt. Biol. Med. 139, 991 (1972)

MARKEWITZ, M., B. FINGERHUT und R. VEENEMA: Radioautographic studies in vitro of DNA and RNA synthesis in experimentally produced cryptorchidism in the Fischer rat. Fertil. Steril. 17, 386 (1966)

MARKEWITZ, M., J.K. LATIMER und R.J. VEENEMA: A comparative study of germ cell kinetics in the testes of children with unilateral cryptorchidism: a preliminary report. Fertil. Steril. 21, 806 (1970)

MATHIES, H.: Erfahrungen in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit immundepressiven Substanzen. Z. Rheumaforschung 28, 7 (1969)

- MENGEL, W., W.Ch. HECKER und H.A. HIENZ: Die neue Auffassung zur Behandlung des Kryptorchismus. chir. prax. 17, 327 (1973)
- MENGEL, W. und P. MORITZ: Licht- und elektronenmikroskopische Studien am retinierten Hoden. Z. Kinderchir. 15, 102 (1974)
- MENGEL, W.: Maldescensus testis. In: Chirurgie der Gegenwart Bd. 6, hrsg. v. R. Zenker, F. Deucher und W. Schink; Urban u. Schwarzenberg, München 1977
- MEYERS, R.L. und T.H. PETTIT: Pathogenesis of experimental allergic uveitis induced by retinal rod outer segments and pigment epithelium. J. Immunol. 114, 1269 (1975)
- MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H. und J. FREUDENBERG: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Azathioprin auf die Bildung zirkulierender Antikörper. Klin. Wschr. 47, 379 (1969)
- MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.H., E. PERINGS und W. CREUTZFELDT: Immunsuppressive Therapie chronisch entzündlicher Lebererkrankungen. Ther. Umschau 28, 586 (1971)
- MEYHÖFER, W.: Auswirkungen von Cytostatika auf die Spermiogenese. Andrologie 5, 107 (1973)
- MICHELSON, L.: Studies of male fertility. Fertil. Steril. 3, 316 (1952)
- MICHOT, F.: Erfahrungen in der Langzeitbehandlung von Kollagenkrankheiten mit Azathioprin (IMURAN^R). Med. Klin. 63, 1262 (1968)
- MOESCHLIN, S.: Grenzen und Möglichkeiten der immunsuppressiven Therapie. Therapiewoche Heft 19, 748 (1969)

- MOESCHLIN, S.: Behandlung der Autoimmunerkrankungen. Schweiz. med. Wschr. 101, 1393 (1971)
- MOORE, C.R.: zit. n. BIERICH, J.R. (1967)
- MOORE, C.R.: zit. n. PLÖEN, L. (1972)
- MOSZKOWICZ, L.: Über echten und falschen Kryptorchismus. Münch. med. Wschr. 85, 271 (1938)
- MÜLLER-WIELAND, K. und F. BLÄKER: Immunpathophysiologische Reaktionen und klinischer Verlauf der Colitis ulcerosa unter Therapie mit Azathioprin (Imurek^R). Sonderdruck: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., Bd. 76, (1970)
- MURTHY, G.G., N.S. PERESS und S.A. KHAN: Demonstration of antibodies to testicular basement membrane by immunofluorescence in a patient with multiple primary endocrine deficiencies. J. clin. Endocrinol. Metabol. 42, 637 (1976)
- NAGY, F.: Tritiated leucine incorporation by sertoli cells in scrotal and cryptorchid testes of the rat. Fertil. Steril. 24, 805 (1973)
- NATHAN, H.C., S. BIEBER, G.B. ELION und G.H. HITCHINGS: Detection of agents, which interfere with the immune response. Proc. Soc. expt. Biol. Med. 107, 796 (1961)
- NELIUS, D. und R. STIEGLITZ: Zur immunsuppressiven Langzeittherapie von Autoimmunerkrankungen in der Hämatologie. Z. inn. Med. 27, 480 (1972)
- NELSON, W.O.: Mammalian spermatogenesis: effect of experimental cryptorchidism in the rat and non-descent of the testis in man. Rec. Progr. Horm. Res. 6, 29 (1951)

- NEWELL, F.W. und A.E. KRILL: Treatment of uveitis with azathioprine (IMURAN^R). Trans. ophthal. Soc. U. K., 87, 499 (1967)
- NIEMI, M. und M. KORMANO: Response of the cycle of the seminiferous epithelium of the rat testis to artificial cryptorchidism. Fertil. Steril. 16, 236 (1965)
- NOWAKOWSKI, H.: Der Hypogonadismus im Kindes- und Mannesalter. Ergebn. inn. Med. Kinderheilkd. (N.F.) 12, 219 (1959)
- NUMANOGLU, I., I. KÖKTÜRK und O. MUTAF: Light and elektron microscopic examinations of undescended Testicles. J. Pediat. Surg. 4, 614 (1969)
- OBERNIEDERMAYR, A. und W.A. MAIER: Die Deszensusstörungen des Hodens und ihre Versorgung. Z. Kinderchir. 1, 97 (1964)
- PAGE, A.R., R.M. CONDIE und R.A. GOOD: Effect of 6-mercaptopurine on inflammation. Am. J. Path. 40, 519 (1962)
- PARSONSON, I.M., A.J. WINTER und K. McENTEE: Allergic epididymo-orchitis in guinea pigs and bulls. Vet. Path. 8, 333 (1971)
- PENDERGRASS, T.W. und H.M. HAYES: Cryptorchism and related defects in dog: epidemiologic comparisons with man. Teratology 12, 51 (1975)
- PENSO, J., B. LIPPE, R. EHRLICH und F.G. SMITH JR.: Testicular function in prepubertal and pubertal male patients treated with cyclophosphamide for nephrotic syndrome. J. Pediat. 84, 831 (1974)

- PHADKE, A.M.: Fate of spermatozoa in cases of obstructive Azoospermia and after ligation of vas deferens in man. J. Reprod. Fertil. 7, 1 (1964)
- PHADKE, A.M. und K. PADUKONE: Presence and significance of autoantibodies against spermatozoa in the blood of men with obstructed vas deferens. J. Reprod. Fertil. 7, 163 (1964)
- PICHLMAYR, R.: Immunsuppression und Organtransplantation. Münch. med. Wschr. 109, 2277 (1967)
- PICHLMAYR, R.: Organtransplantation - Grundlagen. Klin. Wschr. 47, 593 (1969)
- PLÖEN, L.: An electron microscopic study of the immediate effects on spermateleosis of a short-time experimental cryptorchidism in the rabbit. Virchows Arch. Abt. B Zellpath. 10, 293 (1972)
- POKORŇÁ, Z.: Induction of autoimmune aspermatogenesis by noncellular cytophilic material. Fol. biol. (Praha) 15, 173 (1969)
- POKORŇÁ, Z., J. PEKÁREK und J. SVEJCAR: The use of an in vitro test of delayed hypersensitivity for the study of experimental autoimmune aspermatogenesis. Fol. biol. (Praha) 19, 187 (1973)
- PRÖSCHLDT, M.: Spermatographische Nachuntersuchungen nach HCG-behandeltem Hodenhochstand. Inaug.-Dissertation, München 1972
- RABOCH, J. und Z. ZÁHOR: Ein Beitrag zum Studium der inkretorischen Hodenfunktionen bei Kryptorchismus. Endokrinologie 33, 160 (1956)

- RABOCH, J., J. NEUWIRTH und L. STARKA: Einseitiger Kryptorchismus: spermiologische, endokrinologische und zytogenetische Studie an 216 erwachsenen Patienten. *Andrologie* 5, 153 (1973)
- RAPAPORT, F.T., A. SAMPATH, K. KANO, R.T. McCLUSKEY and F. MILGROM: Immunological effects of thermal injury. I. Inhibition of spermatogenesis in guinea pigs. *J. Exp. Med.* 130, 1411 (1969)
- REA, C.E.: Functional capacity of undescended testis. *Arch. Surg.* 38, 1054 (1939)
- RESCH, K.: In: *Praxis der Immunologie : Grundlagen, Methoden, Klinik*; hrsg. v. K.-O. Vorlaender, G. Thieme, Stuttgart 1976
- ROBINSON, D., J. ROCK und M.F. MENKIN: Control of human spermatogenesis by induced changes of intrascrotal temperature. *J. Amer. Med. Ass.* 204, 290 (1968)
- ROBINSON, J.N. und E.T. ENGLE: Some observations on the cryptorchid testis. *J. Urol.* 71, 726 (1954)
- ROITT, I.M.: *Leitfaden der Immunologie*; Steinkopff, Darmstadt 1977
- ROLLET, J. und C. GIROD: Le controle hormonal de la spermatogenese. *Lyon Medical* 230, 133 (1973)
- ROMEIS, B.: *Mikroskopische Technik*; Oldenbourg Verlag, München 1967
- ROWLEY, M.J., K.B. O'KEEFE und C.G. HELLER: Decreases in sperm concentration due to testicular biopsy procedure in man. *J. Urol.* 101, 347 (1969)

- RÜMKE, Ph.: The presence of sperm antibodies in the serum of two patients with oligozoospermia. *Vox Sang.* 4, 135 (1954)
- RÜMKE, Ph. und G. HELLINGA: Autoantibodies against spermatozoa in sterile men. *Am. J. clin. Path.* 32, 357 (1959)
- RÜMKE, Ph.: Autospermagglutinins: a cause of infertility in men. *Ann.N. Y. Acad. Sci.* 124, 696 (1965)
- RÜMKE, Ph.: Klinische Aspekte der Autoimmunität gegen Spermatozoen beim Menschen. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 20, 174 (1970)
- RÜMKE, Ph.: Autoimmunität gegen Spermatozoen und Unfruchtbarkeit des Mannes. *Andrologie* 4, 191 (1972)
- SADI, A.: Experimental cryptorchidism in rats and its influence on the spermatogenetic function. *Urol. inter.* 5, 232 (1957)
- SAHIAR, K. und R.S. SCHWARTZ: The immunoglobulin sequence. I. Arrest by 6-mercaptopurine and restitution by antibody, antigen or splenectomy. *J. Immunol.* 95, 345 (1965)
- SALLE, B., Ch. HEDINGER und R. NICOLE: Significance of testicular biopsies in cryptorchidism in children. *Acta Endocrinol.* 58, 67 (1968)
- SANCHEZ-FAYOS, J.: Immunsuppressive Substanzen in der Hämatologie. *Münch. med. Wschr.* 112, 530 (1970)
- SCHEIFFARTH, F.: Der Stand der Immunopathologie auf dem Gebiet der chronischen Hepatitis. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 74, 778 (1968)

- SCHIRREN, C.: The histology of undescended testicle and the spermatogramm of hormone-treated patients and of surgical-treated patients with maldescended testicle. Symp. Inter. Fertil. Assoc. , Amsterdam 1964
- SCHLICHTING, W., M. SCHWANTES und G. WIESNER: Cytophotometrische und histologische Untersuchungen zur Wirkung von Azathioprin auf die Spermiogenese der Maus. Inaug. Dissertation, Giessen 1973
- SCHÖNING, F.W.: Teratospermie nach Verabreichung von Methotrexat. Z. Haut-Geschl.-Krk. 42, 271 (1967)
- SCHOLLBERG, K., E. SEILER und G.K. HINKEL: Die Ausscheidung von freiem und glucuronosidkonjugiertem Epitestosteron und Testosteron bei Kindern. Z. Kinderheilkd. 102, 341 (1968)
- SCHOYSMAN, R.: The secondary male sterility. Andrologie 2, 71 (1970)
- SCHRECK, E.: Weitere Versuche zum Nachweis eines spezifischen Erregers bei sympathischer Ophthalmie. Albrecht von Graefes Arch. klin. expt. Ophthal. 193, 229 (1975)
- SCHUMACHER, K.: Indikation zur Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten. Dtsch. med. Wschr. 98, 167 (1973)
- SCHUFPLI, R.: Behandlung dermatologischer Affektionen mit Immunsuppressiva und Zytostatika. Münch. med. Wschr. 112, 526 (1970)
- SCHWARTZ, R., J. STACK und W. DAMESHEK: Effect of 6-mercaptopurine on antibody production. Proc. Soc. expt. Biol. Med. 99, 164 (1958)

- SCHWARTZ, R. und W. DAMESHEK: The effects of 6-mercaptopurine on homografts reaction. J. clin. Invest. 39, 952 (1960)
- SCHWARTZ, R.S.: Immunosuppressive drugs II. Fed. Proc. 26, 914 (1967)
- SCHWARTZ, R.S.: Immunosuppressive therapy. In: Immunopathology, Vol. V; Basel/Stuttgart 1968
- SCHWEDES, U., K.H. USADEL und K. SCHÖFFLING: zit. n. WEISSBACH, L. (1975)
- SCORER, C.G.: The descent of the testis. Arch. Dis. Child. 39, 605 (1964)
- SCOTT, L.S.: Unilateral cryptorchidism; subsequent effects on fertility. J. Reprod. Fertil. 2, 54 (1961)
- SCOTT, L.S.: Germ-cell degeneration subsequent to delayed treatment of cryptorchidism. Symp. Inter. Fertil. Assoc., Amsterdam 1964
- SEGUY, E.: Ectopie testiculaire et stérilité masculine. Thèse, Paris 1961
- SELYE, H.: Textbook of Endocrinology; 2. Auflage, Montreal 1949
- SHIRAI, M., S. MATSUSHITA, M. KAGAYAMA, S. ICHIJO und M. TAKEUCHI: Histological changes of the scrotal testis in unilateral cryptorchidism. Tohoku J. exp. Med. 90, 363 (1966)
- SHULMAN, S., E. ZAPPI, U. AHMED und J.E. DAVIS: Immunologic consequences of vasectomy. Contraception 5, 269 (1972)

- SIZONENKO, P.C., A. CUENDET und L. PAUNIER: FSH. I. Evidence for its mediating role on testosterone secretion in cryptorchidism. J. clin. Endocrinol. Metabol. 37, 68 (1973)
- SNIFFEN, R.C.: The testis. I. The normal testis. Arch. Path. 50, 259 (1950)
- SOD-MORIAH, U.A., G.M. GOLDBERG und E. BEDRAK: Intrascrotal temperature, testicular histology and fertility of heat-acclimatized rats. J. Reprod. Fertil. 37, 263 (1974)
- SOHVAL, A.R.: Histopathology of cryptorchidism. A study based upon the comparative histology of retained and scrotal testes from birth to maturity. Am. J. Med. 16, 346 (1954)
- STÄDTLER, F. und R. HARTMANN: Histologische und morphometrische Untersuchungen zum präpuberalen Hodenwachstum bei normal entwickelten und zerebral geschädigten Knaben. Dtsch. med. Wschr. 97, 104 (1972)
- STÄDTLER, F. und E. MÄUSLE: Morphologische Untersuchungen zur normalen und gestörten präpuberalen Hodenentwicklung des Menschen. In: Aktuelle Probleme der Kinderpathologie; hrsg. v. G. Seifert; G. Fischer, Stuttgart 1972
- STÄDTLER, F.: Die normale und gestörte praepuberale Hodenentwicklung des Menschen; G. Fischer, Stuttgart 1973
- STEFFEN, C.: Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie sowie ihre klinische Anwendung. Thieme, Stuttgart 1968

- STEINBERG, A.D., P.H. PLOTZ, S.M. WOLFF, V.G. WONG, S.G. AGUS und J.L. DECKER: Cytotoxic drugs in treatment of non-malignant diseases. *Ann. Intern. Med.* 76, 619 (1972)
- STEINBERG, A.D.: Efficacy of immunosuppressive drugs in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 16, 92 (1973)
- STEINBERGER, E. und W.J. DIXON: Some observations on the effect of heat on the testicular germinal epithelium. *Fertil. Steril.* 10, 578 (1959)
- STEWART, P.B.: Failure of 6-mercaptopurine to prolong the survival of skin allografts in mice. *Transplantation* 7, 498 (1969)
- STOEBER, E., G. KÖLLE und H.P. GRANER: Immunsuppressive Therapie bei Kindern. Erste Erfahrungen mit Azathioprin (Imuran^R) bei Still-Syndrom und rheumatoider Arthritis. *Münch. med. Wschr.* 109, 1892 (1967)
- STRAUB, E.: Probleme des pathologischen Hodenhochstandes. *Mtschr. Kinderheilkd.* 117, 401 (1969)
- SUSSMAN L.N.: Azathioprine in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *J. Amer. Med. Ass.* 202, 259 (1967)
- SWANSON, M.A. und R.S. SCHWARTZ: Immunosuppressive therapy. The relation between clinical response and immunological competence. *New Engl. J. Med.* 277, 163 (1967)
- SZTEJNBOK, M., A. STEWART, H. DIAMOND et al.: Azathioprine in the treatment of systemic lupus. A controlled study. *Arthritis Rheum.* 14, 639 (1971)
- THOMANN, H. und K. SCHUMACHER: Beobachtungen zur immunsuppressiven Therapie chronischer Augenentzündungen. *Dtsch. Ophthalm. Ges.* 70, 176 (1969)

- TONUTTI, E., O. WELLER, E. SCHUCHARDT und E. HEINKE: Die männliche Keimdrüse; Thieme, Stuttgart 1960
- TUNG, K.S.K., E.R. UNANUE und F.J. DIXON: The immunopathology of experimental allergic orchitis. Am. J. Path. 60, 313 (1970)
- TUNG, K.S.K., E.R. UNANUE und F.J. DIXON: Pathogenesis of experimental allergic orchitis. I. Transfer with immune lymph node cells. J. Immunol. 106, 1453 (1971a)
- TUNG, K.S.K., E.R. UNANUE und F.J. DIXON: Pathogenesis of experimental allergic orchitis. II. The role of antibody. J. Immunol. 106, 1463 (1971b)
- TUNG, K.S.K.: Human sperm antigens and antisperm antibodies. I. Studies on vasectomy patients. Clin. exp. Immunol. 20, 93 (1975)
- ÜBERLA, K.: Biomathematik. Erläuterungen und Lernhilfen zum Gegenstandskatalog.; München 1974
- USADEL, K.H., U. LEUSCHNER, U. SCHWEDES, C. SCHADE und K. SCHÖFFLING: Über das Auftreten cholinergischer Nervenfasern in den Tubuluswänden des Hodens bei primärem Hypogonadismus (Klinefelter-Syndrom, Kryptorchismus). Klin. Wschr. 51, 1016 (1973)
- VANNAS, S., E. NORDMAN und H. TEIR: Uveitis resembling sympathetic ophthalmia induced by sensitization of intraperitoneally implanted eye. Acta ophthalm. (Kbh) 38, 618 (1960)
- VOGEL, M.: Histologie der sympathischen Ophthalmie. In: Probleme entzündlicher Augenerkrankungen, Heft 64 der Bücherei des Augenarztes, Stuttgart 1974

- VOISIN, G., A. DELAUNAY und M. BARBER: Sur des lésions testiculaires provoquées chez le cobaye par iso- et auto-sensibilization. Ann. Inst. Pasteur 81, 48 (1951)
- VOISIN, G.A., F. TOULLET und M. D'ALMEIDA: Characterization of spermatozoal auto-, iso- and allo-antigens. Karolinska symposia on research methods in reproductive endocrinology, 7. Symposium Juli 1974, p. 173
- VOSS, H.E.: Über experimentellen Kryptorchismus. Ther. Mh. 2 (1958)
- WACKER, A.: Molekularbiologische Grundlagen der Immunsuppression. Dtsch. Ärzteblatt Heft 50, 3433 (1973)
- WAKSMAN, B.H.: A histologic study of the auto-allergic testis lesion in the guinea pig. J. Exp. Med. 109, 311 (1959)
- WALL, J.R., J. STEDRONSKA und M.H. LESSOF: Antibodies against sertoli cells in human infertility. Clin. Endocrinol. 3, 187 (1974)
- WALZ, U.-M.: Prognose und Therapie der Lageanomalien des Hodens. Med. Welt 22, 81 (1971)
- WAUBKE, Th.: Klinik und Therapie der sympathischen Ophthalmie. In: Probleme entzündlicher Augenerkrankungen, Heft 64 der Bücherei des Augenarztes, Stuttgart 1974
- WEIL, A.J., O. KOTSEVAIOV und L. WILSON: Antigens of human seminal plasma. Proc. Soc. expt. Biol. Med. 92, 606 (1956)
- WEISSBACH, L., Ch. BAUER und H.G. GOSLAR: Enzymhistochemische Untersuchungen zur Wirkung des experimentellen Kryptorchismus am dystopen und orthotopen Hundehoden. Acta histochem. 49, 261 (1974)

- WEISSBACH, L.: Histomorphometrische, autoradiographische und enzymhistochemische Untersuchungen am puberalen und postpuberalen Hundehoden unter den Bedingungen des experimentellen unilateralen Kryptorchismus mit und ohne HCG-Applikation. Med. Habilitation, Bonn 1975
- WEISSBACH, L. und B. IBACH: Neue Aspekte zur Bedeutung und Behandlung von Hodendescensusstörungen. Klin. Pädiat. 187 (1975)
- WEISSBACH, L. und R. MÜLLER: Histometrische Untersuchungen am puberalen Hundehoden beim experimentellen unilateralen Kryptorchismus. Z. Kinderchir. 16, 53 (1975)
- WEKERLE, H., I.R. COHEN und M. FELDMAN: Selbst-Toleranz und Autoimmunität. Ein neues Konzept und seine Bedeutung. Dtsch. med. Wschr. 99, 1734 (1974)
- WILSON, L.: Sperm agglutinins in human semen and blood. Proc. Soc. expt. Biol. Med. 85, 652 (1954)
- WINTER, J.S.D. und C. FAIMAN: Pituitary-gonadal relations in male children and adolescents. Pediat. Res. 6, 126 (1972)
- WITEBSKY, E.: Historical roots and present concepts of immunopathology. In: Immunopathologie, 1. Int. Symp.; hrsg. v. P. Grabar u. P. Miescher; Schwabe, Basel 1959
- WITMER, R.: Augenveränderungen bei Autoimmunerkrankungen. Dtsch. Ophthalm. Ges. 70, 301 (1969)
- WONG, T.-W., F.H. STRAUS und N.E. WARNER: Testicular biopsy in the study of male infertility. I. Testicular causes of infertility. Arch. Path. 95, 151 (1973)

- WOODHEAD, D.M., D.R. POHL und D.E. JOHNSON: Fertility of patients with solitary testes. J. Urol. 109, 66 (1973)
- WOODS, A.C.: Allergy in its relation to sympathetic ophthalmia. N. Y. J. Med. 36, 1 (1936)
- WORTMAN, J.S., J.J. SCIARRA und C. MARKLAND: Control of male infertility: report of a workshop. Contraception 10, 561 (1974)
- ZACHMANN, M.: The evaluation of testicular endocrine function before and in puberty. Acta Endocr. Suppl. 164, (1972)
- ZÁHOR, Z. und J. RABOCH: Ein Beitrag zum Problem der Hodenbiopsie bei Kryptorchismus unter besonderer Berücksichtigung des Optimalalters für die Orchidopexie. Schweiz. med. Wschr. 86, 311 (1956)
- ZUKOSKI, C.F., J.M. CALLAWAY und W.G. RHEA JR.: Prolongation of canine renal homograft survival by antimetabolites. Transplantation 1, 293 (1963)

Herrn Prof. Dr. W. Ch. Hecker, Direktor der Kinderchirurgischen Klinik der Universitätskinderklinik München im Dr. von Haunerschen Kinderspital, danke ich für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. W. Mengel (Kinderchirurgische Klinik der Universitätskinderklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital), ohne den die vorliegende Arbeit nie entstehen hätte können. Er war maßgeblich an der Planung und Durchführung des experimentellen Teils beteiligt und stand mir auch sonst in allen Fragen jederzeit mit Rat und Tat hilfreich zur Seite.

Herrn Dr. Dr. P. Moritz (Institut für Histologie und Experimentelle Biologie der Universität München; Direktor: Prof. Dr. R. Wetzstein) danke ich für die histologische Aufbereitung des gesamten Hodenmaterials, die Bereitstellung der meßtechnischen Geräte sowie für die zahlreichen fachlichen Ratschläge.

Herrn F. Wester, Tierpfleger an der Universitätskinderklinik München, möchte ich für die liebevolle Pflege und Betreuung der Tiere herzlich danken.

LEBENS LAUF

Am 6. Mai 1951 wurde ich als zweites Kind des Abteilungsdirektors Hubert Hüttmann und seiner Ehefrau Maria, geb. Küblbeck, in München geboren.

Nach der Einschulung im Jahre 1957 besuchte ich vier Jahre die Volksschule I am Bayernplatz in München und anschließend neun Jahre das neusprachliche Oskar-von-Miller-Gymnasium, ebenfalls in München. Dort legte ich im Juni 1970 die Reifeprüfung ab.

Zum Wintersemester 1970/71 schrieb ich mich in die Liste der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität in München ein. Im Wintersemester 1971/72 wechselte ich an die Medizinische Fakultät über. Seither war ich bis zum Ende meines Studiums an der Ludwig-Maximilians-Universität in München immatrikuliert.

Nach einem insgesamt viermonatigem Krankenpflegepraktikum, das ich in der Pädiatrischen und der Kinderchirurgischen Klinik der Universitäts-Kinderklinik München im Dr. von Haunerschen Kinderspital abgeleistet habe, legte ich im Oktober 1972 die Naturwissenschaftliche Prüfung und im April 1974 die Ärztliche Vorprüfung erfolgreich ab.

Nach dem Physikum studierte ich nach der neuen Approbationsordnung für Ärzte weiter und unterzog mich im März 1975 dem ersten Teil und im März 1977 dem zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung. Während der Semesterferien der klinischen Studienzeit famulierte ich zehn Wochen bei einem praktischen Arzt in Hebertshausen bei Dachau und vier Wochen bei Professor Moll in der Klinik Neuwittelsbach in München.

Von April 1977 bis März 1978 war ich im Rahmen des Praktischen Jahres jeweils vier Monate zur Ausbildung bei Professor Eisenreich in der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Ingolstadt, bei Professor Schradner in der Neurologischen Klinik im Klinikum Großhadern

und bei Professor Buchborn in der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München.

Im April 1978 bestand ich den schriftlichen Abschnitt und am 11. Mai 1978 den mündlichen Abschnitt des dritten Teils der Ärztlichen Prüfung.

